

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 1 月 8 日 (08.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/002948 A1

(51) 国際特許分類: C07C 255/60, C07D 211/46, 401/12, 403/12, 307/68, 405/12, 405/14, 407/12, 413/12, 409/12, 491/113, A61K 31/167, 31/277, 31/341, 31/445, 31/4523, 31/4525, 31/4535, 31/454, 31/496, 31/5377, A61P 11/02, 11/06, 17/00, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2002/006606

(22) 国際出願日: 2002 年 6 月 28 日 (28.06.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区平野町二丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 内藤 洋一郎 (NAITO, Youichiro) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 牛尾 博之 (USHIO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 星野 幸夫 (HOSHINO, Yukio) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 鹿子嶋 正彦 (KAGOSHIMA, Masahiko) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 尾下 浩一 (OSHITA, Kouichi) [JP/JP]; 〒

103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 片岡 裕敏 (KATAOKA, Hirotooshi) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 千葉 健治 (CHIBA, Kenji) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

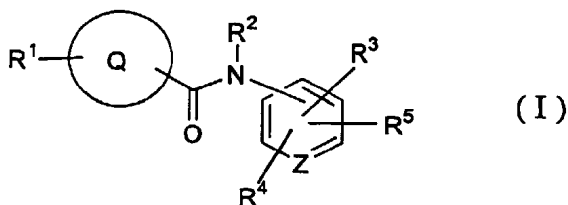
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMIDE COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: アミド化合物およびその医薬用途



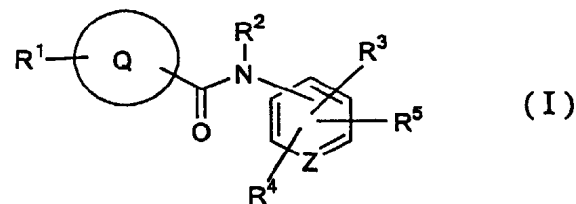
(57) Abstract: An amide compound represented by the general formula (I): (I) [wherein R¹ represents halogeno, alkyl, alkoxy, etc.; ring Q represents an optionally substituted benzene or heterocyclic aromatic ring, etc.; R² represents hydrogen, alkyl, etc.; Z represents CH or nitrogen; R³ represents halogeno, cyano, nitro, or amino; and R⁵ represents alkyl, a group represented by -N(R⁶)(R⁷) (wherein R⁶ and R⁷ are the same or different and each represents hydrogen, alkyl, etc. or R⁶ and R⁷ form a cyclic amine in cooperation with the adjacent nitrogen atom), etc.] or a pharmaceutically acceptable salt of the compound; and a medicine comprising the medicinal compound. The compound is highly effective in inhibiting interleukin-4 production in type-2 helper T cells and is useful as a preventive or remedy for allergic diseases.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、一般式 (I)



[式中、 R^1 はハロゲン、アルキル、アルコキシなどを、環 Q は、置換基を有していてもよいベンゼン、複素芳香環等を、 R^2 は水素、アルキル、等を、 Z は CH または N を、 R^3 はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノを、 R^5 は、アルキル、基： $-N(R^6)(R^7)$ (式中、 R^6 および R^7 は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル等を示すか、あるいは R^6 および R^7 は隣接する窒素原子と一緒になって環状アミンを形成する。) により表される基等を示す。] により表されるアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩、および当該医薬化合物からなる医薬を提供する。

本発明化合物は、2型ヘルパーT細胞におけるインターロイキン4の産生に対する優れた抑制作用を示し、アレルギー性疾患の予防または治療薬として有用である。

明細書

アミド化合物およびその医薬用途

技術分野

本発明は、外来抗原あるいは自己抗原で感作されたT細胞、特に2型ヘルパーT細胞（以下、Th2細胞と略す）が産生するTh2サイトカインであるインターロイキン4（以下、IL-4）の産生を選択的に抑制する作用を有し、アレルギー性疾患の予防および治療に有用な新規アミド誘導体およびその薬学的に許容し得る塩、およびその医薬としての用途に関する。

発明の背景

10 外来抗原あるいは自己抗原によって感作された抗原特異的なヘルパーT細胞は、エフェクターT細胞およびB細胞の分裂増殖および分化を促進する生理活性を有する種々のサイトカインを産生し、抗原に対する特異的な免疫応答を誘導する。未感作のヘルパーT細胞は、通常抗原で感作された後に、インターロイキン2（以下、IL-2）を産生する能力を有する0型ヘルパーT細胞（Th0細胞）に分化した
15 後、産生するサイトカインを異にする2種類のヘルパーT細胞、すなわち、1型ヘルパーT細胞（Th1細胞）あるいは2型ヘルパーT細胞（Th2細胞）へと分化することが知られている。Th1細胞は、IL-2に加えて、インターフェロングamma（以下、IFN- γ ）、腫瘍壊死因子（以下、TNF- α ）などのサイトカインを産生し、主として細胞性免疫を促進する。一方、Th2細胞は、IL-4、
20 IL-5、IL-6、IL-10、IL-13などのサイトカインを産生し、主として液性免疫、すなわち抗体産生を促進する。免疫応答はTh1細胞とTh2細胞のバランスの上に調節され、Th1細胞の産生するIFN- γ は、Th0細胞のTh1細胞への分化を促進し、Th2細胞への分化を阻害する。また、Th2細胞の産生するIL-4は、Th0細胞のTh2細胞への分化を促進し、Th1細胞への
25 分化を阻害する。近年、Th1細胞とTh2細胞のバランスの破綻によりさまざまな免疫性疾患が発症することが明らかになってきており、アレルギー性疾患や全身的自己免疫疾患においてはTh2細胞が、臓器特異的自己免疫疾患においてはTh1細胞が優位な状態であることが報告されている。

Th2細胞の産生するサイトカインの中で、IL-4はイムノグロブリンE（I

g E) へのクラススイッチおよびTh 2細胞への分化誘導などの作用を有し、特にアレルギーの病態形成に深く関与していることが示唆されている。実際に、喘息患者の肺胞洗浄液中でIL-4が高値を示すことや、アトピー性皮膚炎患者の皮疹部でIL-4のmRNAの発現が亢進していることが多数報告されており、Th 2細胞の機能亢進がこれらの疾患の発症および進行に重要な役割を果たしていると考えられる (Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., Vol. 12, pp. 477-487, 1995, J. Immunol., Vol. 158, pp. 3539-3544およびJ. Exp. Med., Vol. 173, pp. 775-778, 1991)。

また、IL-4遺伝子の欠損マウスにおいては、種々のアレルギー性反応が起こりにくくなることから、動物モデルにおいても、IL-4を産生するTh 2細胞が、アレルギー性反応の誘導に深く関与していることが示唆されている (Nature, Vol. 362, pp. 245-247, 1993およびJ. Exp. Med., Vol. 183, pp. 195-201, 1996)。以上のような知見から、アレルギー性疾患の患者において、Th 2細胞からのIL-4産生を選択的に抑制し、Th 2細胞が関与する免疫応答を抑制する薬剤は有用な抗アレルギー薬となり得ると考えられる。

現在、アレルギー性疾患の治療薬としては、ステロイド剤が幅広く使用され、高い有効性を示している。ステロイド剤は強力な抗炎症作用を有するほか、それに加えて、リンパ球増殖抑制作用、サイトカインの産生抑制作用、ロイコトリエン等のメディエーターの産生抑制作用等を有している。しかし、ステロイド剤はその作用が広範に渡るために、長期連用あるいは大量投与によって大腿骨骨頭壊死等の重篤な副作用を発現することが知られており、このような副作用の軽減がステロイド療法における課題となっている。最近開発されたトシル酸スプラタスト (IPD-1151T) は、Th 2細胞からのIL-4およびIL-5の産生を選択的に抑制する作用を有し、喘息やアトピー性皮膚炎に対して有効であるという臨床成績が報告されている (臨床医薬, Vol. 8, No. 7, 1992)。しかし、IPD-1151TのIL-4およびIL-5の産生抑制作用は強力ではなく、かつ高濃度でのみ作用を示すことから、より強力な作用を有する薬剤の開発が期待されている。

一方、カルシニューリン経路を阻害することによって免疫抑制作用を発揮するタクロリムスは、Th 1細胞からのIL-2およびIFN- γ 産生を抑制するばかりでなく、Th 2細胞からのIL-4産生をも強力に抑制し、急性拒絶反応の抑制に加えて、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患に対しても有効であることが明らかにされている。しかし、タクロリムスは神経毒性、腎毒性などの副作用が発現することに加えて、その作用がIL-4産生に対して選択的ではなく、IL-2などのサイトカインの産生を幅広く抑制することから、易感染性の問題を有している。従って、ステロイド剤あるいはタクロリムスなどと同等の強い抗アレルギー作用を有し、かつ、副作用の少ないアレルギー性疾患治療薬の登場が期待されているのが現状である。

また、国際公開WO 00/47558号公報にはリンパ球増殖抑制作用、特にIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13またはIL-15依存性のリンパ球増殖抑制作用を有し、各種免疫疾患の予防治療薬として有用なピラゾール-4-カルボキサミド誘導体などの化合物が開示されている。

Th 2細胞からのIL-4等のTh 2サイトカインの産生を強力に抑制し、かつTh 1細胞からのIL-2、IFN- γ 産生抑制作用が弱い、すなわちTh 2サイトカインの産生を選択的に抑制する化合物は、アレルギー患者におけるTh 2細胞関与の免疫応答の亢進を抑制し、Th 1/Th 2バランスの偏向を改善することが可能であり、既存薬と比較して副作用の少ないアトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患の予防および治療に有用な薬剤となりうることを期待される。

従って、本発明の目的は、Th 2細胞から産生されるサイトカインの中で、特にアレルギー性疾患の病態形成および進行に深く関与するIL-4の産生を選択的に抑制する薬物を提供することである。

詳細には、本発明は、抗原で感作されたTh 2細胞から産生され、Th 2細胞への分化誘導をも促進するIL-4に着目し、Th 2細胞からのIL-4産生を選択的に抑制する作用を有する合成低分子化合物を供給することを目的とする。ここで、IL-4産生の選択的抑制は、IL-4の転写を調節する転写因子であるNFAT、c-Maf、NIP45、GATA-3、JunBが関与する経路の抑制を

も包含するものである。

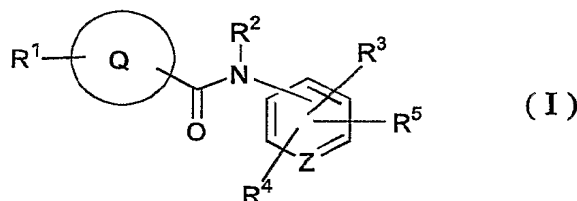
さらに、本発明は、I L-4 産生の抑制を介してT h 2 細胞の分裂増殖および分化誘導を抑制し、T h 2 細胞の関与する免疫応答への偏向を改善することから、T h 2 細胞からのI L-4 産生の抑制に加えて、T h 2 細胞から産生されるI L-5、I L-6、I L-13等のT h 2 サイトカインの産生をも抑制する化合物を提供することもまた目的とする。

本発明者らは上記の状況を鑑み鋭意検討を行った結果、下記の一般式により表されるアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩が、I L-4 の産生を選択的に抑制することを見出し、本発明を完成するに至った。

10 発明の開示

すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 一般式



[式中、R¹ はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、置換基を有していてもよいアミノ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルまたは置換基を有していてもよいシクロアルケニルを示す。

環Qは、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいシクロヘキサン、または置換基を有していてもよい、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾールおよびイミダゾールから選ばれる複素芳香環を示す。

R² は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、置換基を有していてもよいアミノアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキルまたはアルコキシカルボニルアルキルを示す。

ZはCHまたはNを示す。

R³ はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル、アルケニル、アルキニルまたはハロアルキルを示す。

5 R⁴ は水素、ハロゲン、シアノまたはニトロを示す。

R⁵ は、

アルキル、

ヒドロキシアルキル、

ヒドロシカルボニルアルキル、

10 置換基を有していてもよいアミノアルキル、

水酸基、

アルコキシ、

ハロアルコキシ、

アリールオキシ、

15 シクロアルキルオキシ、

ヒドロキシアルコキシ、

ヒドロシカルボニルアルコキシ、

置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、

メルカプト、

20 アルキルチオ、

ヒドロキシアルキルチオ、

ヒドロシカルボニルアルキルチオ、

置換基を有していてもよいアミノアルキルチオ、

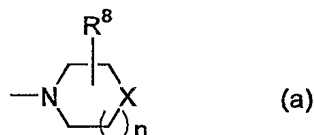
25 基：—O—Het（基中、Hetは、置換基を有していてもよくかつ環内に酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有する飽和複素環を示す。）

基：—N(R⁶)(R⁷)

（基中、R⁶ およびR⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは置換基を有していてもよいアミノアルキルを示すか、あるいは

R⁶ および R⁷ は、隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよくかつ環内に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 2 個含有していてもよい環状アミンを形成する。)

または、式



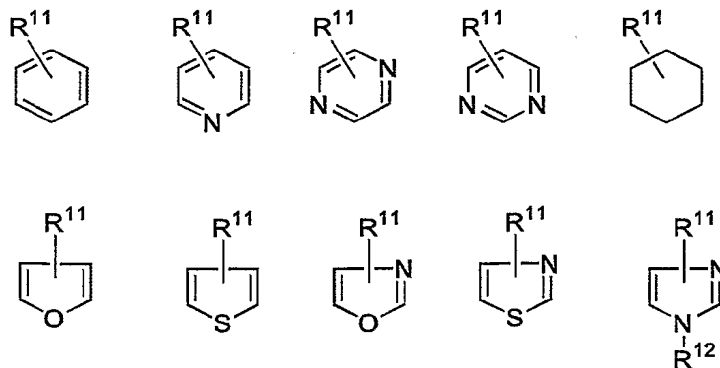
- 5 (式中、R⁸ は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノまたはヒドロキシを示す。X はエチレンケタール化またはプロピレンケタール化されたメチレンを示す。n は 0、1 または 2 を示す。)

により表される基を示す。]

により表されるアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

10

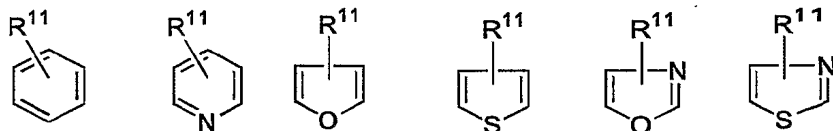
[2] 環 Q が下記式



(式中、R¹¹ は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはアルコシカルボニルを示す。R¹² は水素、アルキル、アルコシカルボニルアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。他の記号は上記 [1] 記載の通りである。) により表されるベンゼン、シクロヘキサンまたは複素芳香環である、上記 [1] 記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

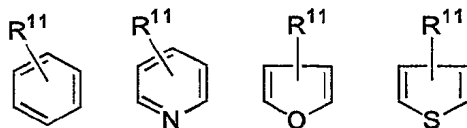
- [3] ZがCHを示し、 R^4 が水素を示し、 R^3 が、式(I)中のフェニル基と環Qとを結ぶカルバモイル基の窒素原子が当該フェニル基に結合している位置を基準として、当該フェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルを示し、他の記号は上記[1]記載の通りである、上記[1]記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

[4] 環Qが下記式



- 10 (R^{11} は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはアルコキシカルボニルを示す。)
- により表されるベンゼンまたは複素芳香環を示し、ZはCHを示し、 R^2 は水素またはアルキルを示し、 R^3 は、式(I)中のフェニル基と環Qとを結ぶカルバモイル基の窒素原子が当該フェニル基に結合している位置を基準として、当該フェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルを示し、 R^4 は水素であり、
- 15 他の記号は上記[1]記載の通りであるが、 R^5 は、式(I)中のフェニル基と環Qとを結ぶカルバモイル基の窒素原子が当該フェニル基に結合している位置を基準として、当該フェニル基の4位に置換する、
- 20 上記[1]記載ののアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

[5] 環Qが下記式



(式中、 R^{11} は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはアルコシカルボニルを示す。)

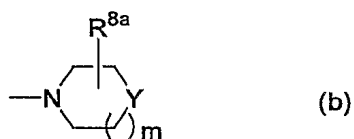
を示し、ZはCHを示し、 R^2 は水素またはアルキルを示し、 R^3 は、式(I)中のフェニル基と環Qとを結ぶカルバモイル基の窒素原子が当該フェニル基に結合し

5 ている位置を基準として、当該フェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルを示し、 R^4 は水素であり、

他の記号は上記[1]記載の通りであるが、 R^5 は式(I)中のフェニル基と環Qとを結ぶカルバモイル基の窒素原子が当該フェニル基に結合している位置を基準として、当該フェニル基の4位に置換する、

10 上記[1]記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

[6] R^5 の基： $-N(R^6)(R^7)$ において、 R^6 および R^7 が隣接する窒素原子と一緒に形成する環状アミンが、式



15 (式中、 R^{8a} は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノまたはヒドロキシを示す。Yは CH_2 、 $CH-R^9$ 、または $N-R^{10}$ を示す。mは0、1または2を示す。ここで、 R^9 はヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、4-ピペリジニルまたはモルホリノを示し、 R^{10} は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、4-ピペリジニルまたは3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルを示す。)

20 により表される基である、上記[1]記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

[7] (1) N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-ヨードベンズアミド、

25

- (2) 4- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] ベンズアミド、
- (3) N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] -3-ヨードベンズアミド、
- 5 (4) 3- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] ベンズアミド、
- (5) 5- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] フラン-2-カルボキサミド、
- (6) 5- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] フラン-2-カルボキサミド、
- 10 (7) 5- (4-クロロフェニル) -N- [2- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリジン-5-イル] フラン-2-カルボキサミド、
- (8) 5- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (4-モルホリノピペリジン-1-イル) フェニル] フラン-2-カルボキサミド、
- 15 (9) 5- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- [4- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペラジン-1-イル] フェニル] フラン-2-カルボキサミド、
- (10) 5- (4-クロロフェニル) -N- (3-シアノ-4-ピペリジノフェニル) フラン-2-カルボキサミド、
- 20 (11) 5- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカ-8-イル) フェニル] フラン-2-カルボキサミド、
- (12) 5- (4-クロロ-2-ニトロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] フラン-2-カルボキサミド、
- 25 (13) 5- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] チオフェン-2-カルボキサミド、
- (14) N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] -5- (1-シクロヘキセニル) チオフェン-2-カルボキサミド、
- (15) 4- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシ

- ピペリジン-1-イル) フェニル] チアゾール-2-カルボキサミド、
(16) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシ
ピペリジン-1-イル) フェニル] オキサゾール-2-カルボキサミド、
(17) 3-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシ
5 ピペリジン-1-イル) フェニル]-5-エトキシカルボニルベンズアミド、
(18) 3-(4-クロロフェニル)-5-{[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシ
シピペリジン-1-イル) フェニル] アミノカルボニル} 安息香酸、
(19) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシ
ピペリジン-1-イル) フェニル] ニコチンアミド、
10 (20) 6-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシ
ピペリジン-1-イル) フェニル] ピリジン-2-カルボキサミド、
(21) N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニ
ル]-4-シクロヘキシルベンズアミド、
(22) N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニ
15 ル]-4-(1-ピロロ) ベンズアミド
から選ばれる上記 [1] 記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

[8] 上記 [1] 記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有する
医薬組成物。

20

[9] 上記 [1] 記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩と医薬上許
容し得る担体とを含有する上記 [8] 記載の医薬組成物。

[10] 上記 [1] 記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有す
25 る活性化リンパ球からのサイトカイン産生抑制剤。

[11] 上記 [1] 記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有す
る 2 型ヘルパー T 細胞からのインターロイキン 4 産生に対する選択的抑制剤。

〔1 2〕 上記〔1〕記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有するアレルギー性疾患の予防または治療薬。

5 〔1 3〕 上記〔1〕記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有するアトピー性皮膚炎、喘息、またはアレルギー性鼻炎の予防または治療薬。

〔1 4〕 上記〔1〕記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩と、免疫抑制剤、ステロイド剤および抗アレルギー薬から選択される薬剤とを組み合わせる医薬。

10

〔1 5〕 上記〔1〕記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩と、免疫抑制剤、ステロイド剤および抗アレルギー薬から選択される薬剤とを含む組成物の形態を有する、上記〔1 4〕記載の医薬。

15 〔1 6〕 免疫抑制剤がタクロリムス水和物、アスコマイシンおよびFTY720から選択される上記〔1 4〕記載の医薬。

〔1 7〕 ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、クロベタゾン、フルメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、アルクロメタゾン、フルオロシノロンアセトニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デプロドン、ハルシノニド、アムシノニド、フルオシノニド、ジフルコルトロン、ブデソニド、ジフルペレドナート、ジフロラゾン、クロベタゾールおよびそれらの脂肪酸エステル類から選択される上記〔1 4〕記載の医薬。

25 〔1 8〕 抗アレルギー剤がクロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、タザノラスト、ペミロラスト、オザグレル、スプラタスト、プランルカスト、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、エメダスチン、エピナスチン、アステミゾールおよび各種抗ヒスタミン薬から選択される上記〔1 4〕記載の医薬。

本明細書における各記号で表される置換基について、以下に詳細に説明する。

R¹ における「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

R¹ における「アルキル」は、炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（以下、C₁₋₄アルキルという）であって、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどがあげられ、好ましくはメチルである。

R¹ における「アルコキシ」は、炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ（以下、C₁₋₄アルコキシという）であって、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどがあげられる。

10 R¹ における「置換基を有していてもよいアミノ」は、置換基としてC₁₋₄アルキル、炭素数1から4個のアシル（ホルミル、アセチル、プロピオニルなど、以下C₁₋₄アシルという）およびベンゾイルから選ばれる置換基によりモノまたはジ置換されていてもよいアミノであって、具体的にはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロ
15 ピオニルアミノ、ベンゾイルアミノがあげられる。

R¹ における「置換基を有していてもよいアリール」の「アリール」は、具体的にはフェニル、ナフチルなどを示す。当該アリールは、置換基として、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、C₁₋₄アルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、C₁₋₄アルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなど）、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数1～
20 4個の直鎖または分枝鎖のアルキレンジオキシ（メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、1, 1-ジメチルメチレンジオキシなど、以下C₁₋₄アルキレンジオキシという）およびアルキル部がC₁₋₄アルキルであるハロアルキル（フルオロメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフル
25 オロエチルなど、以下ハロC₁₋₄アルキルという）から選ばれる基を1～3個有していてもよく、好ましい置換基はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アルキレンジオキシおよびニトロである。置換基を有するアリールの具体例としては、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3,

4-ジフルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 4-ジエトキシフェニル、4-シアノフェニル、4-カルボキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル、4-ニトロフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、3, 4-エチレンジオキシフェニルなどがあげられる。

10 R^1 における「置換基を有していてもよいアリールアルキル」の「アリールアルキル」は、 C_{1-4} アルキルがアリール（フェニル、ナフチルなど）で置換された基（以下、アリール C_{1-4} アルキルという）であって、例えばフェニルメチル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどがあげられる。当該アリール C_{1-4} アルキルのアリール部の置換基としては、前記「置換基を有していてもよいアリール」で述べた置換基と同様の置換基があげられる。

15 R^1 における「置換基を有していてもよいヘテロアリール」の「ヘテロアリール」は、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有する5または6員環のヘテロアリールであって、当該ヘテロアリールは、置換基として C_{1-4} アルキル、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などを有していてもよい。このような置換基を有していてもよいヘテロアリールとしては、例
20 えばピリミジル、4, 6-ジメチルピリミジル、ピリダジニル、6-クロロピリダジニル、チエニル、5-メチルチエニル、5-クロロチエニル、ピリジルなどがあげられる。

R^1 における「置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル」は、 C_{1-4} アルキルが、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ない
25 し2個含有する5または6員環のヘテロアリールで置換された基（以下、ヘテロアリール C_{1-4} アルキルという）であって、例えば2-チエニルメチル、2-（2-チエニル）エチル、3-（2-チエニル）プロピル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチルなどがあげられる。当該ヘテロアリール C_{1-4} アルキルのヘテロアリール部の置換基としては、前記「ヘテロアリール」で述べた

置換基と同様の置換基があげられる。

R^1 における「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の「シクロアルキル」は、炭素数3から6個のシクロアルキル（以下、 C_{3-6} シクロアルキルという）であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。当該 C_{3-6} シクロアルキルの置換基としては、前記「置換基を有していてもよいアリール」で述べた置換基と同様の置換基があげられる。

R^1 における「置換基を有していてもよいシクロアルケニル」の「シクロアルケニル」は、炭素数3から6個のシクロアルケニル（以下、 C_{3-6} シクロアルケニルという）であり、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどがあげられる。当該 C_{3-6} シクロアルケニルの置換基としては、前記「置換基を有していてもよいアリール」で述べた置換基と同様の置換基があげられる。

環Qにおける複素芳香環は、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、イミダゾールであり、ピリジン、フラン、チオフェンが好ましい。当該複素芳香環は、置換基を有していてもよく、このような置換基としては、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニルアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニルなどがあげられる。

環Qにおける「置換基を有していてもよいベンゼン」および「置換基を有していてもよいシクロヘキサン」は、上記「複素芳香環」について述べた置換基と同様の置換基を有していてもよい。

ここで、上記環Qにおけるベンゼン、シクロヘキサンおよび複素芳香環の「置換基」は、同じく環Q上の置換基である R^1 とは別個に定義される置換基であることに留意すべきである。従って、 R^1 と環Qの置換基とは共に同じ置換基であってもよい。例えば、 R^1 がハロゲンであり、かつ環Qの置換基もハロゲンである場合があり得る。

R^2 における「アルキル」は、 C_{1-4} アルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなどがあげられ、好ましくはメチル、エ

チルである。

R^2 における「ヒドロキシアルキル」は、 C_{1-4} アルキルが水酸基で置換された基（以下、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルという）であって、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどがあげられる。

R^2 、 R^{12} における「アシルオキシアルキル」は、 C_{1-4} アルキルが炭素数1から4個のアシルオキシ（ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなど）で置換された基（以下 C_{1-4} アシルオキシ C_{1-4} アルキルという）であって、具体的にはホルミルオキシメチル、2-ホルミルオキシエチル、アセチルオキシメチル、2-アセチルオキシエチル、3-アセチルオキシプロピル、4-アセチルオキシブチル、プロピオニルオキシメチルなどがあげられ、好ましくは2-アセチルオキシエチルである。

R^2 における「置換基を有していてもよいアミノアルキル」の「アミノアルキル」は、 C_{1-4} アルキルがアミノで置換された基（以下、アミノ C_{1-4} アルキルという）であって、当該アミノは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシルなどから選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよい。置換基を有していてもよいアミノ C_{1-4} アルキルとしては、例えば、アミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチルなどがあげられる。

R^2 、 R^{12} における「ヒドロキシカルボニルアルキル」は、 C_{1-4} アルキルがヒドロキシカルボニルで置換された基（以下、ヒドロキシカルボニル C_{1-4} アルキルという）であって、例えば、ヒドロキシカルボニルメチル、2-ヒドロキシカルボニルエチル、3-ヒドロキシカルボニルプロピル、4-ヒドロキシカルボニルブチルなどがあげられ、好ましくはヒドロキシカルボニルメチル、3-ヒドロキシカルボニルプロピルである。

R^2 、 R^{12} における「アルコキシカルボニルアルキル」は、 C_{1-4} アルキルが、アルコキシ部が C_{1-4} アルコキシであるアルコキシカルボニルで置換された基（以下、 C_{1-4} アルコキシカルボニル C_{1-4} アルキルという）であって、例えば、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルプロピル、メトキシカルボニルブチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニル

ルメチル、イソプロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチルなどがあげられ、好ましくはエトキシカルボニルメチルである。

R^3 における「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、好ましくは塩素、臭素である。

- 5 R^3 における「アルキル」は、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（以下、 C_{1-6} アルキルという）であって、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどがあげられ、炭素数1～3個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（以下、 C_{1-3} アルキルという）が好ましく、特にメチルが好まし
10 い。

- R^3 における「アルコキシ」は、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ（以下、 C_{1-6} アルコキシという）であって、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげ
15 られ、なかでも炭素数1～3個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ（以下、 C_{1-3} アルコキシという）が好ましい。

R^3 における「アルケニル」は、炭素数2～4個の直鎖または分枝鎖状のアルケニル（以下、 C_{2-4} アルケニルという）であって、例えばエテニル、1-プロペニル、1-ブテニルなどがあげられ、特にエテニルが好ましい。

- 20 R^3 における「ハロアルキル」は、ハロ C_{1-4} アルキルであって、例えばフルオロメチル、クロロメチル、ブromoメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどがあげられ、特にトリフルオロメチルが好ましい。

- R^3 における「アルコキシカルボニル」は、アルコキシ部が C_{1-4} アルコキシであるアルコキシカルボニル（以下、 C_{1-4} アルコキシカルボニルという）であって、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどが
25 あげられる。

R^3 における「アルキニル」は、炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖状のアルキ

ニル（以下、 C_{1-4} アルキニルという）であって、例えばエチニル、1-プロピニル、1-ブチニルなどがあげられ、特にエチニルが好ましい。

R^4 における「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、好ましくは塩素である。

- 5 R^5 における「アルキル」は、 C_{1-6} アルキルであって、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシルなどがあげられ、なかでも炭素数4～6個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（以下、 C_{4-6} アルキルという）が好ましい。

- 10 R^5 における「ヒドロキシアルキル」はヒドロキシ C_{1-4} アルキルであって、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどがあげられる。

- R^5 における「ヒドロキシカルボニルアルキル」は、ヒドロキシカルボニル C_{1-4} アルキルであって、例えば、ヒドロキシカルボニルメチル、2-ヒドロキシカルボニルエチル、3-ヒドロキシカルボニルプロピル、4-ヒドロキシカルボニルブチルなどがあげられる。
- 15

- R^5 における「置換基を有していてもよいアミノアルキル」の「アミノアルキル」は、アミノ C_{1-4} アルキルであって、当該アミノは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシルおよびベンゾイルから選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよい。
- 20 置換基を有していてもよいアミノ C_{1-4} アルキルとしては、具体的には、アミノメチル、2-アミノエチル、ジメチルアミノメチル、2-ジエチルアミノメチル、ホルミルアミノメチル、アセチルアミノメチル、2-ホルミルアミノエチル、2-アセチルアミノエチル、ベンゾイルアミノメチルなどがあげられる。

- また、当該アミノが上記置換基でジ置換される場合、当該置換基は、当該アミノ
- 25 の窒素原子と一緒に、置換基を有していてもよくかつ環内に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成してもよい。このような環状アミンとしては、例えばピロリジン、置換基を有していてもよいピペリジン、ホモピペリジン、置換基を有していてもよいピペラジン、置換基を有していてもよいホモピペラジン、モルホリンおよびチオ

モルホリンなどがあげられる。この場合の置換基を有していてもよいアミノアルキルとしては、具体的には、ピペリジノメチル、2-ピペリジノエチル、モルホリノメチル、2-モルホリノエチル、チオモルホリノメチル、ピペラジノメチル、(4-モルホリノピペリジン-1-イル)メチルなどがあげられる。

- 5 R^5 における「アルコキシ」は、 C_{1-6} アルコキシであり、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ネオヘキシルオキシなどがあげられ、なかでも C_{4-6} アルコキシが好ましい。
- 10 R^5 における「ハロアルコキシ」は、 C_{1-4} アルコキシにハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）が置換したもの（以下、ハロ C_{1-4} アルコキシという）であって、例えばフルオロメトキシ、クロロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシなどがあげられ、好ましくは2, 2, 2-トリフルオロエトキシである。
- 15 R^5 における「アリールオキシ」には、例えばフェニルオキシ、ナフチルオキシなどがあげられ、フェニルオキシが好ましい。
- R^5 における「シクロアルキルオキシ」は、 C_{3-6} シクロアルキルオキシであって、例えばシクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどがあげられ、シクロヘキシルオキシが好ましい。
- 20 R^5 における「ヒドロキシアルコキシ」は、 C_{3-6} アルコキシがヒドロキシで置換された基（以下、ヒドロキシ C_{3-6} アルコキシという）であって、例えば3-ヒドロキシプロポキシ、1-メチル-1-ヒドロキシエトキシ、4-ヒドロキシブトキシ、5-ヒドロキシペンチルオキシ、6-ヒドロキシヘキシルオキシ、2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシなどがあげられる。
- 25 R^5 における「ヒドロキシカルボニルアルコキシ」は、 C_{1-4} アルコキシがヒドロキシカルボニルで置換された基（以下、ヒドロキシカルボニル C_{1-4} アルコキシ）であって、例えばヒドロキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシカルボニルエトキシ、3-ヒドロキシカルボニルプロポキシ、4-ヒドロキシカルボニルブトキシがあげられる。

R⁵における「置換基を有していてもよいアミノアルコキシ」の「アミノアルコキシ」は、C₁₋₆アルコキシがアミノで置換された基（以下、アミノC₁₋₆アルコキシという）であり、当該アミノは、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アシルおよびベンゾイルから選ばれる基でモノまたはジ置換されていてもよい。

- 5 また、当該アミノが上記置換基でジ置換される場合、当該置換基は、当該アミノの窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよくかつ環内に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成してもよい。このような環状アミンとしては、例えば、ピロリジン、置換基を有してもよいピペリジン、ホモピペリジン、置換基を有していてもよい
- 10 いピペラジン、置換基を有していてもよいホモピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンなどがあげられる。

上記のような、置換基を有していてもよいアミノC₁₋₆アルコキシとしては、具体的には、アミノメトキシ、アミノエトキシ、アミノプロポキシ、メチルアミノメトキシ、ジメチルアミノメトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、ホルミルアミノメトキシ、アセチルアミノメトキシ、プロピオニルアミノメトキシ、ベンゾイルア

15 ミノメトキシ、モルホリノメトキシ、2-モルホリノエトキシ、3-モルホリノプロポキシ、2, 2-ジメチル-3-モルホリノプロポキシ、4-モルホリノブトキシ、5-モルホリノペンチルオキシ、6-モルホリノヘキシルオキシ、チオモルホリノメトキシ、2-チオモルホリノエトキシ、3-チオモルホリノプロポキシ、

20 2, 2-ジメチル-3-チオモルホリノプロポキシ、4-チオモルホリノブトキシ、5-チオモルホリノペンチルオキシ、6-チオモルホリノヘキシルオキシ、ピペリジノメトキシ、2-ピペリジノエトキシ、3-ピペリジノプロポキシ、2, 2-ジメチル-3-ピペリジノプロポキシ、4-ピペリジノブトキシ、5-ピペリジノペンチルオキシ、6-ピペリジノヘキシルオキシ、ピペラジノメトキシ、2-ピ

25 ペラジノエトキシ、3-ピペラジノプロポキシ、2, 2-ジメチル-3-ピペラジノプロポキシ、4-ピペラジノブトキシ、5-ピペラジノペンチルオキシ、6-ピペラジノヘキシルオキシ、2-ピロリジノエトキシ、3-ピロリジノプロポキシなどがあげられる。なかでも、2-ジメチルアミノエトキシ、4-モルホリノブトキシ、3-モルホリノプロポキシ、2-モルホリノエトキシ、モルホリノメトキシ、

2, 2-ジメチル-3-モルホリノプロポキシが好ましい。

R⁵における「アルキルチオ」は、C₁₋₆アルキルチオであって、C₁₋₆アルキルチオとしては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、n-ブチルチオ、ペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオなどがあげられる。

- 5 R⁵における「ヒドロキシアルキルチオ」は、ヒドロキシC₁₋₆アルキルチオであって、具体的には、ヒドロキシメチルチオ、2-ヒドロキシエチルチオ、3-ヒドロキシプロピルチオ、4-ヒドロキシブチルチオ、5-ヒドロキシペンチルチオ、6-ヒドロキシヘキシルチオがあげられる。

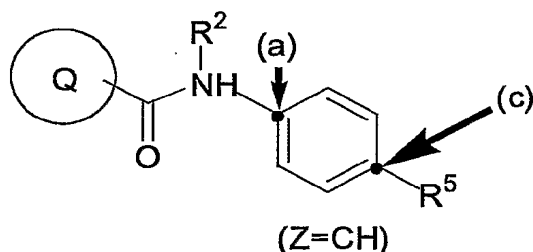
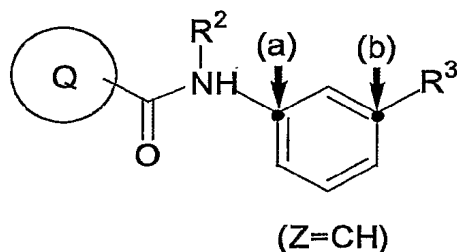
- 10 R⁵における「ヒドロキシカルボニルアルキルチオ」は、ヒドロキシカルボニルC₁₋₄アルキルチオであって、具体的には、ヒドロキシカルボニルメチルチオ、2-ヒドロキシカルボニルエチルチオ、3-ヒドロキシカルボニルプロピルチオ、4-ヒドロキシカルボニルブチルチオがあげられる。

- 15 R⁵における「置換基を有していてもよいアミノアルキルチオ」の「アミノアルキルチオ」は、C₁₋₆アルキルチオがアミノで置換された基（以下、アミノC₁₋₆アルキルチオという）であって、当該アミノは、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アシルおよびベンゾイルから選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよい。また、当該アミノが上記置換基でジ置換される場合、当該置換基は、当該アミノの窒素原子と一緒に、置換基を有していてもよくかつ環内に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成してもよい。このような環状アミンとしては、例えば、ピロリジン、置換基を有してもよいピペリジン、ホモピペリジン、置換基を有していてもよいピペラジン、置換基を有していてもよいホモピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンなどがあげられる。

- 25 上記のような置換基を有していてもよいアミノC₁₋₆アルキルチオとしては、具体的には、アミノメチルチオ、2-アミノエチルチオ、3-アミノプロピルチオ、4-アミノブチルチオ、ジメチルアミノメチルチオ、ジエチルアミノメチルチオ、2-ジメチルアミノエチルチオ、3-ジメチルアミノプロピルチオ、4-ジメチルアミノブチルチオ、ホルミルアミノメチルチオ、2-ホルミルアミノエチルチオ、アセチルアミノメチルチオ、2-アセチルアミノエチルチオ、ベンゾイルアミノメ

- チルチオ、2-ベンゾイルアミノエチルチオ、モルホリノメチルチオ、2-モルホリノエチルチオ、3-モルホリノプロピルチオ、4-モルホリノブチルチオ、5-モルホリノペンチルチオ、6-モルホリノヘキシルチオ、チオモルホリノメチルチオ、2-チオモルホリノエチルチオ、3-チオモルホリノプロピルチオ、4-チオモルホリノブチルチオ、5-チオモルホリノペンチルチオ、6-チオモルホリノヘキシルチオ、ピペリジノメチルチオ、2-ピペリジノエチルチオ、3-ピペリジノプロピルチオ、4-ピペリジノブチルチオ、5-ピペリジノペンチルチオ、6-ピペリジノヘキシルチオ、ピペラジノメチルチオ、2-ピペラジノエチルチオ、3-ピペラジノプロピルチオ、4-ピペラジノブチルチオ、5-ピペラジノペンチルチオ、6-ピペラジノヘキシルチオ、2-ピロリジノエチルチオ、3-ピロリジノプロピルチオがあげられる。

- R^3 および R^5 における「式(I)中のフェニル基と環Qとを結ぶカルバモイル基の窒素原子が当該フェニル基に結合している位置」は、例えば下記の位置(a)を意味し、この場合、 R^3 において、当該位置(a)を基準とした「当該フェニル基の3位」は、下記の位置(b)を意味する。また、この場合、 R^5 において、当該位置(a)を基準とした「当該フェニル基の4位」は、下記の位置(c)を意味する。



なお、上記説明はあくまで例示であって、カルバモイル基の窒素原子、 R^3 および R^5 の置換位置をこれらの位置のみに限定するものではない。

R^6 および R^7 における「アルキル」は、 C_{1-4} アルキルであって、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどがあげられ、好ましくはエチルである。

R^6 および R^7 における「ヒドロキシアルキル」は、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルであって、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどがあげられ、好ましくは2-ヒドロキシエチルである。

10 R^6 および R^7 における「アミノアルキル」は、 C_{1-4} アルキルがアミノで置換された基であって、当該アミノは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシルおよびベンゾイルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されていてもよい。このようなアミノ C_{1-4} アルキルとしては、具体的には、アミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ホルミルアミノメチル、2-ホルミルアミノエチル、アセチルアミノメチル、2-アセチルアミノエチル、ベンゾイルアミノメチルなどがあげられる。

あるいは、 R^6 および R^7 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよくかつ環内に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成してもよい。このような環状アミンには、例えば、ピロリジン、置換基を有してもよいピペリジン、ホモピペリジン、置換基を有していてもよいピペラジン、置換基を有していてもよいホモピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンから選ばれる環状アミンがあげられる。

前述の「置換基を有していてもよいピペリジン」における置換基としては、ヒドロキシ；カルボキシ； C_{1-4} アルコキシ-カルボニル；ヒドロキシ C_{1-4} アルキル； C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ（メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、2-メトキシエトキシ、3-メトキシプロポキシ、4-メトキシブトキシなど）；カルボキシ C_{1-4} アルキル-カルボニルオキシ（カルボキシメチルカルボニルオキシ、2-カルボキシエチルカルボニルオキシ）

キシなど) ; C_{1-4} アシルオキシ ; ベンゾイルオキシ ; フェニル ; C_{1-4} アルケレンジオキシ (メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど) ; オキソ ; C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル (メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチルなど) またはヒドロキシ C_{1-4} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ ; 置換基 (ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、オキソなど) を有していてもよいピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、置換基 (C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシルなど) を有していてもよいピペラジンなどから選ばれる環状アミン (当該環状アミンはN-オキシドであってもよい) ; およびモルホリノメチルなどがあげられる。

- 10 上記「置換基を有していてもよいピペリジン」としては、具体的には、ピペリジン-1-イル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、4-カルボキシピペリジン-1-イル、4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル、4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル、4- ((2-カルボキシエチル) カルボニルオキシ) ピペリジン-1-イル、4-ベンゾイルオキシピペリジン-1-イル、4-ピペリジノピペリジン-1-イル、4-モルホリノピペリジン-1-イル、4-チオモルホリノピペリジン-1-イル、4- (N-オキシドモルホリノ) ピペリジン-1-イル、4, 4-エチレンジオキシピペリジン-1-イル、4-オキソピペリジン-1-イル、4-アミノピペリジン-1-イル、4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル、4- (N- (2-ヒドロキシエチル) アミノ) ピペリジン-1-イル、4- (N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ) ピペリジン-1-イル、4- (N- (2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミノ) ピペリジン-1-イル、4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-イル、4- (N- (2-ヒドロキシエチル) アミノ) ピペリジン-1-イル、4- (ピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-イル、4- (4- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピペリジン) -1-イル、4-フェニルピペリジン-1-イル、4- (N- (2-メトキシエチル) アミノ) ピペリジン-1-イル、4- (N- (2-メトキシエチル) -N-メチルアミノ) ピペリジン-1-イル、4- (N, N-ビス (2-メトキシエチル) アミノ) ピペリジン-1-イル、4-メトキシメトキシピペリジン-1-イル、4- (2-メトキシエチル) オキシピペリジン-1-イル、4- (2-

ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル、4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル、4-(4-モルホリノメチル) ピペリジン-1-イル、4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル、4-(4-オキソピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イルなどがあげられる。

- 5 前述の「置換基を有していてもよいピペラジン」における置換基は、 C_{1-4} アルキル；カルボキシ C_{1-4} アルキル（カルボキシメチル、カルボキシエチルなど）；ヒドロキシ C_{1-4} アルキル； C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル；ヒドロキシ C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル（ヒドロキシメトキシメチル、ヒドロキシエトキシエチルなど）；カルボキシ； C_{1-4} アルコキシ-カルボニル； C_{1-4} アルコキシ-カルボニル C_{1-4} アルキル； C_{1-4} アシル； C_{1-4} アシルオキシ C_{1-4} アルキル；置換基を有していてもよいアミノ C_{1-4} アルキル；カルボキシ C_{1-4} アルキル-カルボニルオキシ（カルボキシメチルカルボニルオキシ、（2-カルボキシエチル）カルボニルオキシなど）；ヘテロアラルキル（ C_{1-4} アルキルにピリジル、チエニル、フリルなどのヘテロアリールが置換したもの）；ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選ばれる置換基で置換されたフェニル；3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル；3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル；5-メチルイソキサゾール-4-イルカルボニル；2-シアノ-3-ヒドロキシクロトノイルなどがあげられる。

- 20 上記「置換基を有していてもよいピペラジン」としては、具体的には、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル、4-(第3級ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル、4-(エトキシカルボニルメチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-エトキシカルボニルエチル)ピペラジン-1-イル、4-(3-エトキシカルボニルプロピル)ピペラジン-1-イル、4-(カルボキシメチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-カルボキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-(3-カルボキシプロピル)ピペラジン-1-イル、4-(（2-カルボキシエチル）カルボニルオキシ)ピペラジン-1-イル、

4- (5-メチルイソキサゾール-4-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル、
 4- (2-シアノ-3-ヒドロキシクロトノイル) ピペラジン-1-イル、4-
 (ジメチルアミノメチル) ピペラジン-1-イル、4- (2-ジメチルアミノエチ
 ル) ピペラジン-1-イル、3, 5-ジメチル-4-エトキシカルボニルメチルピ
 5 ペラジン-1-イル、3, 5-ジメチル-4-カルボキシメチルピペラジン-1-
 イル、4- (3- (3-ピリジル) プロピル) ピペラジン-1-イル、4- (2-
 (2-ヒドロキシエトキシ) エチル) ピペラジン-1-イル、4- (2-アセチル
 オキシエチル) ピペラジン-1-イル、4- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2
 H-ピラン-4-イル) ピペラジン-1-イル、4- (3, 4, 5, 6-テトラヒ
 10 ドロ-2H-チオピラン-4-イル) ピペラジン-1-イル、4- (4-クロロ
 フェニル) ピペラジン-1-イル、4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1
 -イル、4- (4-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル、4- (4-メトキシ
 フェニル) ピペラジン-1-イル、4-メトキシメチルピペラジン-1-イル、4
 - (2-メトキシエチル) ピペラジン-1-イル、4- (3-メトキシプロピル)
 15 ピペラジン-1-イルなどがあげられる。

前述の「置換基を有していてもよいホモピペラジン」は、置換基として C_{1-4} ア
 ルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルを有していてもよく、具体的にはホモピペラジ
 ン、4- (ヒドロキシメチル) ホモピペラジン-1-イル、4- (2-ヒドロキシ
 エチル) ホモピペラジン-1-イル、4-メチルホモピペラジン-1-イルなどが
 20 あげられる。

He tにおける、「置換基を有していてもよくかつ環内に酸素原子および窒素原
 子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有する飽和複素環」の「飽和複素環」
 は、5または6員の複素環であり、その置換基としては C_{1-4} アルキル、アリール
 C_{1-4} アルキルなどがあげられる。このような飽和複素環としては、具体的には、
 25 ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン
 -4-イル、1-ベンジルピペリジン-4-イル、ピロリジン-3-イル、1-メ
 チルピロリジン-3-イル、1-エチルピロリジン-3-イル、1-ベンジルピロ
 リジン-3-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロフラン-3-イルなどがあげられる。

R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} におけるアルキルは、 C_{1-4} アルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどがあげられ、好ましくはメチルである。

Xは、エチレンケタール化またはプロピレンケタール化されたメチレンを表し、
5 好ましくはエチレンケタール化されたメチレンである。

R^8 、 R^{8a} 、 R^{11} における「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

R^8 、 R^{8a} 、 R^{11} における「アルコキシ」は、 C_{1-4} アルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどが
10 あげられる。

R^9 、 R^{12} における「ヒドロキシアルキル」は、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルであって、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどがあげられ、好ましくはヒドロキシメチルである。

15 R^{11} における「アルコキシカルボニル」は、 C_{1-4} アルコキシカルボニルであって、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどがあげられる。

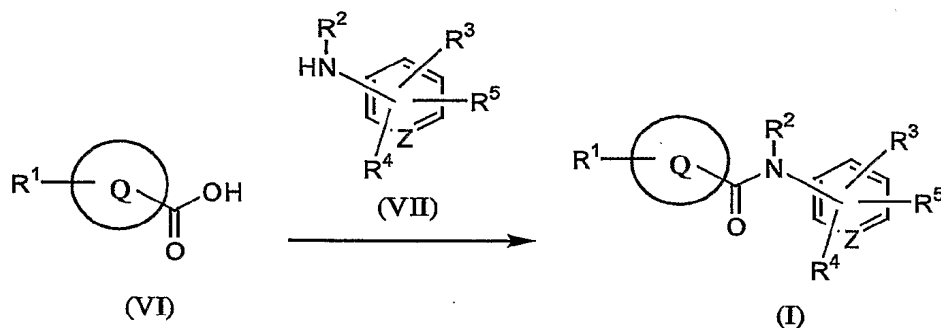
本発明化合物の医薬上許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、
20 リン酸塩、硝酸塩などの無機酸との塩、または酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などの有機酸との塩、あるいはカルボキシル基を含む場合は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩などの金属塩、トリエチルアミンなどのア
25 ミンとの塩またはリジンなどの二塩基性アミノ酸との塩があげられる。また、本発明化合物は水和物（1水和物、1/2水和物、3/4水和物、1/4水和物など）、溶媒和物なども包含される。さらに、本発明化合物はN-オキシド化合物も包含される。

本発明化合物に幾何異性体が存在する場合、本発明はシス体、トランス体さらに

はそれらの混合物をも包含するものである。さらに、本発明にその分子内に1個またはそれ以上の不斉中心が存在する場合、それらより各種の光学異性体が存在する。本発明は光学異性体、ラセミ体さらにはジアステレオ異性体、およびそれらの混合物をも包含するものである。

- 5 本発明化合物は以下の方法により製造することができる。

方法1：本発明の化合物（I）は以下の方法により製造することができる。



（式中、各記号は前記と同義である。）

- 化合物（VI）と化合物（VII）との縮合反応は、以下の方法（1）、
 10 （2）、（3）により行うことができる。

- （1）化合物（VI）を塩化チオニル等のハロゲン化剤を用いて常法により酸ハ
 ライドに変換した後、適当な溶媒（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホル
 ムなど）中、塩基（トリエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリ
 ウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウムなど）の存
 15 在下、 -20°C から溶媒の還流温度で化合物（VII）と30分から12時間縮合
 させることにより化合物（I）が得られる。なお、本反応では上記塩基が溶媒を兼
 ねていてもよく、その場合は溶媒を用いなくてもよい（例えば、塩基がトリエチル
 アミン、ピリジンなどである場合）。

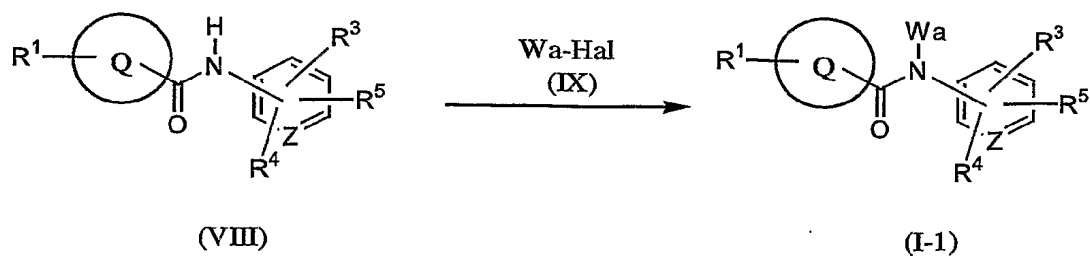
- （2）化合物（VI）を必要に応じて適当な溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメ
 20 チルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノ
 ールなど）中、縮合剤（1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-
 -（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、カルボニルジイミダゾールな

ど)の存在下で化合物(VII)と縮合させるか、あるいは適当な溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)中、シアノリン酸ジエチル等のリン酸エステルおよび塩基(トリエチルアミン、ピリジンなど)の存在下で化合物(VII)と縮合させることにより化合物(I)を製造することができる。反応温度は通常0℃から100℃であり、反応時間は通常30分から24時間である。なお、縮合剤を用いる反応は、必要に応じて1-ヒドロキシベンズトリアゾールなどの存在下で行うこともできる。

(3) 化合物(VI)を低級アルコール(メタノール、エタノールなど)または炭酸エステル(クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルなど)などとの混合酸無水物に変換した後、適当な溶媒(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、エチレングリコール、テトラヒドロフラン、トルエン、ニトロベンゼンあるいはこれらの混合溶媒など)中または無溶媒で、塩基(トリエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在下、室温から溶媒の還流温度で1から24時間、化合物(VII)と縮合させることにより、化合物(I)を得ることができる。

なお、本方法では、化合物(VII)の R^2 が水素である場合、有機合成化学の分野において通常用いられるアミノ保護基、例えば第3級ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等を使用して化合物(VII)のアミノ基を予め保護した後、上記反応を行うこともできる。

方法2: 化合物(I)において、 R^2 がアルキルまたはヒドロキシカルボニルアルキルである化合物(I-1)は以下の方法により製造することができる。



(式中、Waはアルキルまたはヒドロキシカルボニルアルキルを示し、Halは塩

素、臭素、ヨウ素などのハロゲンを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物(V I I I)を適当な溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、第3級ブチルアルコールなど)中、塩基(水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミンなど)存在下、化合物(I X)と -20°C から 100°C で30分から24時間反応させることにより、化合物(I-1)を得ることができる。

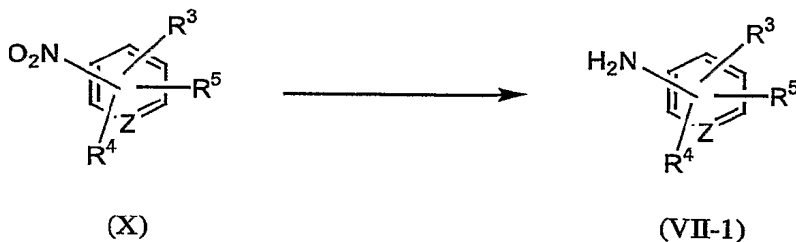
方法3: 本発明の化合物が水酸基を有する場合、カルボン酸化合物、酸ハライド化合物または酸無水物化合物と有機合成化学の分野において通常用いられる縮合反応に付すことにより対応するエステル化合物を製造することができる。

また、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、アルコール化合物またはフェノール化合物と有機合成化学の分野において通常用いられる縮合反応に付すことにより対応するエステル化合物を製造することができる。

さらに、本発明化合物がエステル基を有する場合、酸(塩酸、硫酸など)または塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)と常法により加水分解することによって対応するカルボン酸化合物を製造することができる。

また、本発明化合物が、アミノ基を有する場合、塩基(トリエチルアミン、ピリジンなど)存在下でアルキルハライドまたはアシルハライドを用いて常法によりN-アルキル化またはN-アシル化することができる。

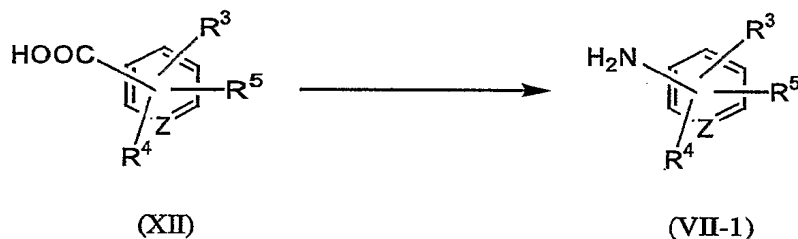
方法4: 化合物(V I I)の R^2 が水素である化合物(V I I-1)は、以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (X) を、有機合成化学の分野において通常用いられる還元法 [例えば、
 適当な溶媒 (水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エチレン
 グリコールまたはそれらの混合溶媒など) 中、鉄粉を触媒として希塩酸あるいは触
 媒量の塩化アンモニウムと処理する方法、あるいはニッケル、パラジウム、白金等
 5 触媒の存在下、水素添加を行う接触還元法、塩化鉄とヒドラジンを用いる方法、
 液体アンモニア中、ナトリウムやリチウム等のアルカリ金属を用いたバーチ (B i
 r c h) 還元法等] で還元することによって、化合物 (V I I - 1) が得られる。
 反応温度は通常室温から溶媒の還流温度であり、反応時間は通常 1 から 24 時間
 10 ある。

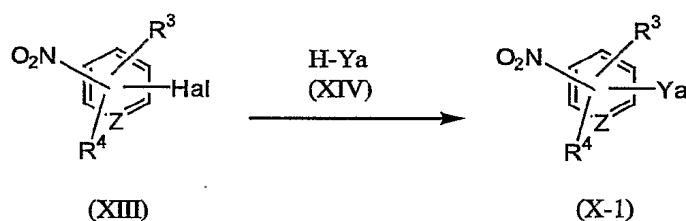
方法 5 : また、化合物 (V I I - 1) は以下の方法により製造することもできる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (X I I) をシュミット (S c h m i d t) 反応を利用して、適当な溶媒
 15 (水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、第 3 級ブチルアル
 コール、エチレングリコール、ベンゼン、トルエン、キシレン、好ましくはベンゼ
 ン) 中、アジ化ナトリウムおよび強酸 (硫酸、トリフルオロ酢酸など) 存在下で、
 室温から溶媒の還流温度で 1 から 24 時間処理するか、または適当な溶媒 (メタ
 ノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、第 3 級ブタノール、
 20 好ましくは第 3 級ブタノール) 中、トリエチルアミンおよびジフェニルホスホニル
 アジド存在下で、室温から溶媒の還流温度で 1 から 24 時間反応させた後、酸 (塩
 酸、硫酸など) にて処理することにより、化合物 (V I I - 1) が得られる。

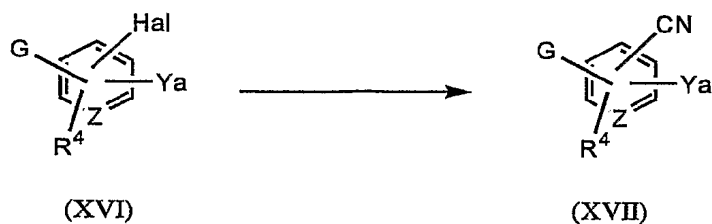
- 方法6：化合物（X）において、 R^5 がアルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、シクロアルキルオキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシカルボニルアルコキシ、置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、置換基を有していてもよいアミノアルキルチオまたは基 $N(R^6)$ (R^7) である化合物（X-1）は、以下の方法により製造することができる。



- （式中、 Y_a はアルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、シクロアルキルオキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシカルボニルアルコキシ、置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、置換基を有していてもよいアミノアルキルチオまたは基 $N(R^6)$ (R^7) を示し、他の記号は前記と同義である。）

- 化合物（X I I I）を適当な溶媒（クロロホルム、アセトニトリル、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合溶媒など）中または無溶媒で、塩基（水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、ブチルリチウムなど）の存在下、化合物（X I V）と -20°C から 100°C で1から24時間反応させることにより、化合物（X-1）が得られる。

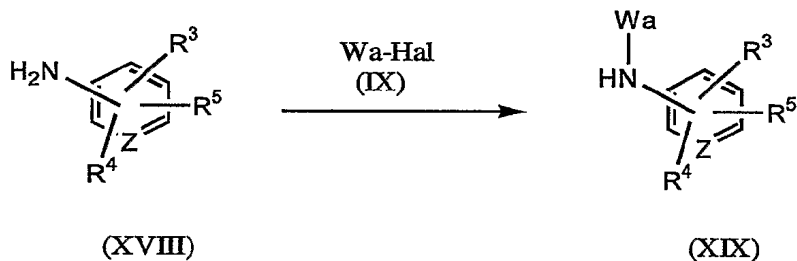
方法7：化合物（X V I I）は、以下の方法により製造することができる。



（式中、Gはニトロまたはカルボキシを示し、他の記号は前記と同義である。）

- 5 化合物（X V I）を適当な溶媒（水、メタノール、エタノール、プロパノール、エチレングリコール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドまたはその混合溶媒など）中、シアノ化剤（シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化第一銅など）と室温から100℃で1から24時間反応させることにより、化合物（X V I I）を得ることができる。

方法8：化合物（X I X）は、以下の方法により製造することができる。

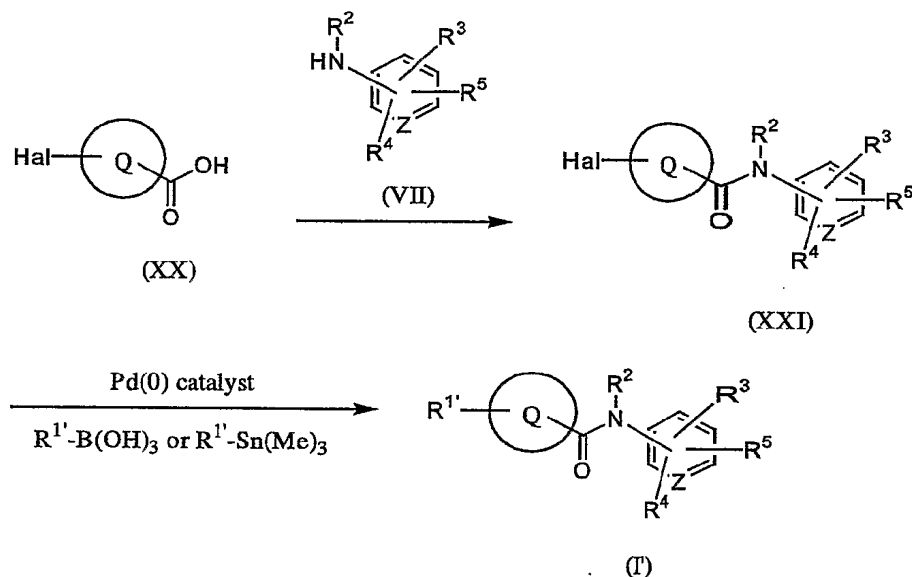


- 10 （式中、各記号は前記と同義である。）

化合物（X V I I I）を酢酸ナトリウムの存在下、無溶媒あるいは適当な溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）中、化合物（I X）と室温から60℃で1から24時間反応させることにより、化合物（X I X）を得ることができる。

- 15 また、化合物（X V I I I）のアミノ基を、アミノ基の保護基として通常用いられる第3級ブトキシカルボニル基などで常法により保護した後、金属ナトリウム、水素化ナトリウムあるいはナトリウムアミドなどの存在下、化合物（I X）と反応させ、次いで常法によりアミノ基を脱保護することによっても、化合物（X I X）を得ることができる。

方法9：化合物（I）の R^1 が置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールである化合物（I'）は、以下の方法によって製造することができる。



5

（式中、 $R^{1'}$ は置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールであり、他の各記号は前記と同義である。）

- 10 ハロゲン置換したベンゼンあるいは複素芳香環を有するカルボン酸（XX）と化合物（VII）を方法1の手法により縮合させアミド体（XXI）を得る。得られたアミド体（XXI）をテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等のパラジウム触媒存在下、アリールボランまたはヘテロアリールボラン [$R^{1'}-B(OH)_3$ 、 $R^{1'}$ は前記と同義である] を用い、適当な溶媒（水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコール、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなど）中、炭酸ナトリウム
- 15 または炭酸カリウム水溶液等の塩基を用い、室温から溶媒の還流温度で1から24時間処理するスズキカップリング法にて処理することにより化合物（I'）が得られる。または、得られたアミド体（XXI）をテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等のパラジウム触媒存在下、アリールトリメチルスズあるいはヘテロア

リールトリメチルスズ $[R^{1'} - Sn(Me)_3]$ 、 $R^{1'}$ は前記と同義である] 等のアルキルスズを用い、適当な溶媒（水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコール、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなど）中、室温から溶媒の還流温度で1から24時間処理するスティルカップリング法にて処理することによっても、化合物（I'）が得られる。

本発明化合物は、必要に応じて医薬上許容し得る塩に変換することができる。例えば、本発明化合物を、適当な溶媒（水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等の無機酸、または酢酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、クエン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸）と処理することにより酸付加塩とすることができる。特に、本発明化合物がカルボキシル基を含む場合は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、ナトリウムアルコラート等と処理することにより対応する金属塩とすることができ、また、必要に応じて適当な溶媒中、トリエチルアミン等のアミン、あるいはリジン等の二塩基性アミノ酸と処理することにより対応するアミノ酸塩とすることができる。

また、本発明化合物またはその医薬上許容し得る塩が結晶無水物である場合、水、含水溶媒またはその他の溶媒と処理することにより、水和物（1水和物、1/2水和物、3/4水和物など）または溶媒和物とすることができる。さらに、本発明化合物またはその医薬上許容し得る塩は、過酸化水素、メタクロロ過安息香酸などの酸化剤と常法で処理することにより、N-オキシド化合物に変換することもできる。

このようにして得られる本発明化合物またはその塩、ならびにその水和物または溶媒和物およびN-オキシド化合物は、再結晶法、カラムクロマトグラフィー法などの、有機合成化学の分野における公知の方法により単離精製することができる。また、得られた生成物がラセミ体である場合、例えば光学活性な酸または塩基との塩による分別結晶法により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すこと

により、所望の光学活性体に分割することができる。あるいは、光学活性体は、上述した方法において、原料化合物として光学活性化合物を用いることによっても製造することができる。

本発明化合物またはその医薬上許容し得る塩は、抗原などで活性化された T h 2 細胞からの I L - 4 産生を選択的に抑制する作用を有することから、 T h 2 細胞の関与する免疫応答の選択的抑制薬として各種アレルギー性疾患の予防薬または治療薬として有効である。さらに詳細には、本発明化合物またはその医薬上許容し得る塩は、 T h 2 細胞の異常増殖あるいは機能亢進に起因する疾患、例えば、全身性エリテマトーデス、ネフローゼ症候群狼瘡、橋本甲状腺腫、多発性硬化症、重症筋無力症、ネフローゼ症候群、ステロイド依存性およびステロイド抵抗性ネフローゼ、アレルギー性脳脊髄炎、ならびに糸球体腎炎等の治療および予防に使用できる。また、炎症性、増殖性および超増殖性皮膚疾患、ならびに免疫媒介疾患の皮膚における発症、例えば乾癬、乾癬様関節炎、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、接触性皮膚炎、さらには湿疹皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水泡性類天疱瘡、表皮水泡症、じんま疹、脈管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ざ瘡、円形脱毛症、好酸球性筋膜炎および粥状硬化症の治療にも使用できる。

本発明化合物は呼吸器疾患、例えばサルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎ならびに可逆的閉塞性気道疾患、例えば気管支喘息、小児喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃性喘息、特に慢性もしくは難治性喘息（例えば遅発性喘息および気道過敏）、気管支炎等を含む喘息のような症状の治療にも適用可能である。本発明化合物はまた、虚血に関連した肝障害の治療にも使用できる。さらに、本発明化合物は、特定の眼疾患、例えばアレルギー性結膜炎、角結膜炎、角膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連したブドウ膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレイブス眼病、重症眼内炎症等にも有効である。

本発明化合物は間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒性症候群および糖尿病性ネフロパシーのような腎疾患；多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病および神経根症から選択される神経病；甲状腺機能亢進症およびバセドウ氏病のような内分泌疾患；サルコイドーシス、肺線維症および特発性間質性肺炎の

ような呼吸器疾患；皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性敏感症および皮膚T細胞リンパ腫のような皮膚病；動脈硬化、大動脈炎、結節性多発動脈炎および心筋症のような循環器疾患；強皮症、ペグネル肉芽腫およびシェーグレン症候群のような膠原病；脂肪症；好酸性筋膜炎；歯周疾患；ネフローゼ症候群；溶血性尿毒性症候群；ならびに筋ジストロフィーの治療または予防でも使用できる。

本発明化合物は腸の炎症／アレルギー、例えばセリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病および潰瘍性大腸炎ならびに食品に関連したアレルギー性疾患であって、胃腸管には直接関係のない症状を示すもの、例えば偏頭痛、鼻炎および湿疹の予防または治療にも適している。さらに、肝臓再生活性および／または肝細胞の肥大および過形成を促進する活性を有することから、本発明化合物は免疫原性疾患（例えば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変および硬化性胆管炎を含む慢性自己免疫性肝疾患）、B型ウイルス性肝炎、非A型／非B型肝炎および肝硬変のような肝疾患の治療および予防に使用できる。

本発明化合物は、また、シャイ・ドレーガー症候群、膿疱性乾癬、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、内分泌性眼障害、進行性全身性硬化症、混合性結合組織病、大動脈炎症候群、ウェゲナー肉芽腫、活動性慢性肝炎、エバンス症候群、花粉症、特発性副甲状腺機能低下症、アジソン病（自己免疫性副腎炎）、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性卵巣炎、寒冷血球凝集素症、発作性寒冷血色素尿症、悪性貧血、成人性T細胞白血病、自己免疫性萎縮性胃炎、ルポイド肝炎、尿細管間質性腎炎、膜性腎炎、筋萎縮性側索硬化症、リウマチ熱、心筋梗塞後症候群、交感性眼炎の予防または治療に使用することができる。

本発明化合物またはその医薬上許容し得る塩は、場合によっては他の免疫抑制剤（タクロリムス水和物、アスコマイシン、FTY720など）、ステロイド剤（プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、クロベタゾン、フルメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、アルクロメタゾン、フルオロシノロンアセトニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デプロドン、ハルシノニド、アムシノニド、フルオシノニド、ジフルコルトロン、ブデソニド、ジフルペレドナート、ジフロラゾン、クロベタゾールまたはそれらの脂肪酸エステル類など）、抗アレルギー剤（クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノ

クス、レピリナスト、イブジラスト、タザノラスト、ペミロラスト、オザグレル、スプラタスト、プランルカスト、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、エメダスチン、エピナスチン、アステミゾールまたは各種抗ヒスタミンなど）などと一緒に使用することができる。

- 5 前述のように、本発明化合物またはその医薬上許容し得る塩は、Th 2細胞からのIL-4産生を選択的に抑制する新規作用機序を有する。これは、各種アレルギー性疾患あるいは自己免疫疾患の治療に使用される既存の免疫抑制剤、ステロイド剤または抗アレルギー剤などの薬剤とは異なる作用機序である。従って、本発明化合物またはその医薬上許容し得る塩を、これらのような既存の薬剤と組み合わせ
- 10 てなる併用医薬として用いることにより、当該既存の薬剤の投与量を従来の投与量より少なくした場合においても、優れた薬理効果を発揮することができる。その結果、従来の医薬に比べてより副作用が少なく、かつ優れた薬理効果を有する医薬を提供することができる。

- 本発明の化合物またはその医薬上許容し得る塩を医薬として用いる場合、本発明
- 15 化合物を医薬上許容し得る担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤（錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散在、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴用剤、点眼剤、眼軟膏剤、坐剤、軟膏剤あるいはローション剤など）の形態で経口的または非経口的に投与することができる。

- 20 本発明の医薬組成物は、通常の方法にしたがって製剤化することができる。

- 注射用調剤、例えば無菌注射用の水性または油性の溶液または懸濁液は、適当な溶剤、分散化剤、湿化剤または懸濁化剤を用いて、当該分野で知られた方法で調製することができる。例えば、この注射用調剤は、本発明化合物を、非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤（例えば、水）中に溶解または懸濁させて得た無
- 25 菌注射用の溶液または懸濁液であり得る。ここで、本明細書における「非経口投与」は、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、点滴法あるいは点眼法などを含む投与方法を意味する。上記注射用調剤に使用することのできるベークルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられ、さらに、無菌の不揮発性油を用いることもできる。この不揮発性油とし

ては、例えば、天然、合成または半合成の脂肪性油または脂肪酸、ならびに天然、合成または半合成のモノ、ジまたはトリグリセリド類があげられる。さらに、この注射用調剤は、必要により適当な懸濁化剤、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤などを併用してもよい。

- 5 直腸投与用の坐剤は、本発明化合物と適当な非刺激性の補形剤（例えば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった、常温では固体であるが、腸管内の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出する物質）などと混合して製造することができる。

- 経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤
10 などがあげられる。これらの剤型においては、活性成分としての本発明化合物を、少なくとも1つの添加物（例えば、ショ糖、乳糖、セルロース、マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類あるいはグリセリド
15 類）と混合する。これらの剤形を有する本発明の医薬組成物は、通常、さらなる添加物を含んでいてもよく、さらなる添加物には、例えば、不活性希釈剤；マグネシウムステアレートなどの滑沢剤；パラベン類、ソルビン類などの保存剤；アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤；崩解剤；結合剤；増粘剤；緩衝剤；甘味付与剤；フレーバー付与剤；およびパーフューム剤などがあげら
20 れる。上記剤形のうち、錠剤およびピル剤は、さらにエンテリックコーティングを施されていてもよい。

経口投与用の液剤の剤形としては、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられる。これらは、当該分野において通常用いられる不活性希釈剤（例えば水など）を含んでいてもよい。

- 25 本発明化合物を点眼剤とする場合は、水性液剤または水溶液の剤形が用いられ、特に無菌水溶液の剤形が好ましい。この点眼用液剤には、緩衝剤、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、キレート剤、pH調整剤、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。

本発明化合物を軟膏剤とする場合は、本発明化合物に油脂性基剤、乳剤性基剤、

水溶性基剤、懸濁性基剤などを配合し、溶解・吸収促進剤を適宜配合することによって軟膏剤を得ることができる。

- 本発明化合物をローション剤とする場合は、本発明化合物を液体媒体に分散または一部溶解させ、乳化剤、溶解・吸収促進剤、粘稠化剤および安定化剤を適宜配合
- 5 することによってローション剤を得ることができる。

また、一般式（I）により表される本発明化合物またはその医薬上許容し得る塩は、既に述べた通り、免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは抗アレルギー剤等の既存の薬剤とを組み合わせるなる医薬（併用医薬）とすることにより、優れた治療上の効果を期待することができる。

- 10 ここで、上記併用医薬における「併用」は、（A）本発明一般式（I）により表される化合物またはその医薬上許容し得る塩と（B）免疫抑制剤、ステロイド剤または抗アレルギー剤とを組み合わせる使用することを意味し、その使用形態は特に限定されない。例えば、（A）と（B）とを医薬上許容され得る希釈剤、賦形剤等を用いて単一の組成物とするか、または（A）と（B）とを当該希釈剤、賦形剤等
- 15 を用いてそれぞれ別個の製剤とした上で両製剤を混合して単一の組成物として用いる形態（組成物）、あるいは、両製剤を混合せず、同時に、別々に、または一部同時に（両製剤を用いる期間が一部重複するように時間差を設けて）用いる形態（組み合わせ製剤）等が挙げられる。組み合わせ製剤の具体例としては、例えば、両製剤が1つの容器に梱包されたセット、キット、パック等が挙げられる。

- 20 本発明の併用医薬の投与経路は、本発明化合物を含む医薬組成物について既に述べた投与経路と同様に、経口投与または非経口投与のいずれであってもよく、具体的には、投与経路は、対象とする疾患の部位などを考慮して決められる。また、組み合わせ製剤の場合は、含まれる各製剤は、同時に、別々に、または一部同時に、同一対象に対して同一経路または異なった経路で投与されてもよい。

- 25 また、本発明の併用医薬は、本発明化合物を含む医薬組成物について既に述べたいずれの剤形を有していてもよく、具体的には、剤形は、投与経路、投与対象などを考慮して決められる。組み合わせ製剤の場合は、組み合わせ製剤に含まれる各製剤は、同じ剤形を有していてもよいし、別々の剤形を有していてもよい。

本発明の化合物またはその医薬上許容し得る塩を、医薬または併用医薬として用

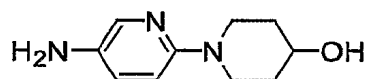
いる場合、その投与量は、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、あるいは、その他の要因を考慮して決められる。

- 5 本発明化合物またはその医薬上許容し得る塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、例えば非経口的には、皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01から100mg/人/日、好ましくは0.01から50mg/人/日投与され、また、経口的には約0.01から1000mg/人/日、好ましくは0.01から500mg/人/日投与されることが好ましい。

10 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を原料合成例、実施例、実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

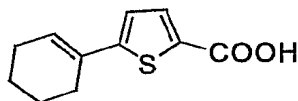
原料合成例1：5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン



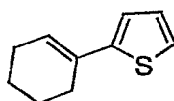
- 15 2-クロロ-5-ニトロピリジン (10 g) および4-ヒドロキシピペリジン (7.7 g) のジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (22 mL) を加え、混合物を110℃で2時間攪拌した。反応混合物を氷冷後、水を加え、析出した固体をろ取した。得られた固体、メタノール (200 mL)、ヒドラジン・1水和物 (7.2 g)、無水塩化第一鉄 (0.2 g) および活
- 20 性炭 (2 g) の懸濁液を、60℃で2時間攪拌した。反応後、懸濁液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して溶媒を除去した。残渣をクロロホルム/メタノール (4/1) で抽出し、抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) に付して、赤褐色液体を得た (2.9 g)。
- 25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.3 - 1.4 (2H, m), 1.7 - 1.8 (2H, m), 2.75 - 2.85 (2H, m), 3.55 - 3.65 (1H, m), 3.7 - 3.8 (2H, m), 4.50 (2H, s), 4.61

(1H, d, J = 4.4 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 3.0 Hz).

原料合成例 2 : 5 - (1 - シクロヘキセニル) チオフェン - 2 - カルボン酸



5 a) 1 - (1 - シクロヘキセニル) チオフェン

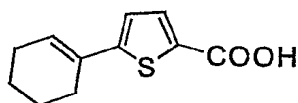


氷冷したチオフェン (20 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液中に、
 1. 6 規定 N-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (182 mL) を滴下した。反応液
 を 0℃ で 0.5 時間攪拌し、30℃ に冷却後、シクロヘキサノン (28 g) を滴下
 10 し、-30℃ ~ -15℃ で 1 時間攪拌した。反応液を 4 規定塩酸水溶液に加え、
 有機層をエーテル (0.5 L) で抽出し、エーテル層を水、飽和食塩水で洗浄し、
 硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、淡褐色液体 (48 g) を得た。この液体
 (26 g) 中に 30% 硫酸水溶液 (150 mL) を加え室温で 0.5 時間攪拌した
 後、炭酸カリウムで溶液を中和し、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水
 15 で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、淡褐色液体 (22 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.65 - 1.7 (2H, m), 2.1 - 2.2 (2H, m), 2.3 - 2.4 (2H, m), 6.05 - 6.15 (1H, m), 6.95 - 7.05 (2H, m), 7.15 - 7.35 (1H, m).

b) 5 - (1 - シクロヘキセニル) チオフェン - 2 - カルボン酸

20

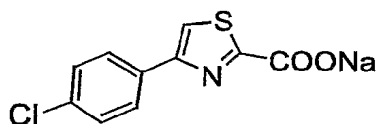


氷冷した 1 - (1 - シクロヘキセニル) チオフェン (15 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に、1. 6 規定 N-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (73

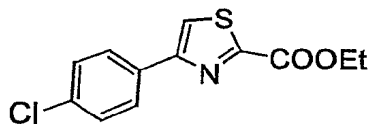
mL) を滴下し、0℃で15分間攪拌し、次いで-60℃に冷却した。次いで、混合物にドライアイス(15g程度)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液中にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を氷冷し、10%炭酸カリウム水溶液で溶液のpHを10とし、次いで水層を分離した。水層を酢酸エチルで洗浄し、再び冷却し、次いで4規定塩酸で水層のpHを2に調整し、析出した固体をろ取した。アセトン/水より再結晶を行い、淡黄色結晶を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.65 - 1.75 (2H, m), 2.1 - 2.2 (2H, m), 2.3 - 2.4 (2H, m), 6.3 - 6.4 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 3.9 Hz), 12.95 (1H, brs).

- 10 原料合成例3: 4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-カルボン酸 ナトリウム塩



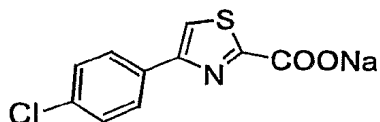
- a) 4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-カルボン酸 エチルエステル



- 15 4-クロロフェナシルブロミド(2.4g)およびエチルチオオキサメート(1.35g)のエタノール溶液を、2時間還流した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮して溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル/ヘキサンより再結晶して、淡黄色固体を得た(1.25g)。

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.42 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, s).

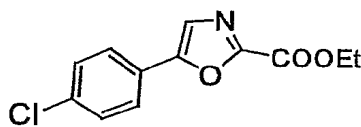
b) 4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-カルボン酸 ナトリウム塩



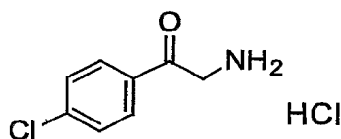
4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-カルボン酸 エチルエステル
(1.25 g)、10規定水酸化ナトリウム水溶液(1 mL) およびエタノール
(20 mL)の溶液を2時間加熱還流し、反応混合物にジイソプロピルエーテルを
5 加え、析出した固体をろ取した(1.27 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 7.48 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.06 (1H, s).

原料合成例4: 5-(4-クロロフェニル)オキサゾール-2-カルボン酸エチル
エステル



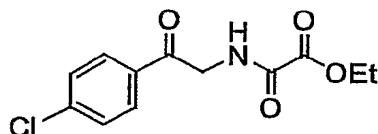
10 a) 2-アミノ-4'-クロロアセトフェノン塩酸塩



2-ブロモ-4'-クロロアセトフェノン(12.7 g)、フタルイミドカリウム(10.1 g)のジメチルホルムアミド(50 mL)溶液を室温で3時間攪拌した。水を加え、析出した固体をろ取し、水洗した。得られた固体に、酢酸(100
15 mL)および塩酸(100 mL)を加え、15時間加熱還流を行った。冷却後、溶媒を濃縮により除去し、析出した固体をろ取し、クロロホルムで洗浄することによって淡黄色固体を得た(5.0 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 4.59 (2H, s), 7.68 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.52 (2H, s).

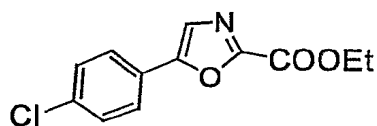
b) N-(4'-クロロフェニル) オキサミン酸エチルエステル



2-アミノ-4'-クロロアセトフェノン塩酸塩 (5.0 g) およびエチルクロロオキサセテート (3.3 g) のベンゼン (50 mL) 懸濁液を、15時間加熱還流した後、溶媒を留去し、残渣を水/アセトンより再結晶して、淡黄色固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.30 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.70 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.14 (1H, t, $J = 5.8$ Hz).

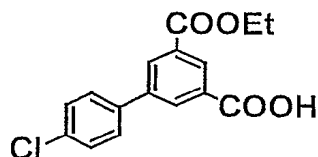
c) 5-(4'-クロロフェニル) オキサゾール-2-カルボン酸エチルエステル



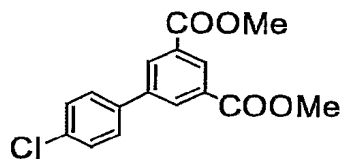
N-(4'-クロロフェニル) オキサミン酸エチルエステル (3.6 g) のベンゼン (20 mL) 溶液に、オキシ塩化リン (6.2 mL) を加え、混合物を5時間加熱還流し、溶媒を留去した。残渣をエーテル抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮により除去した後、残渣をエーテル/ヘキサンより再結晶して、淡赤色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.35 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.40 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.04 (1H, s).

原料合成例 5 : 5-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル安息香酸



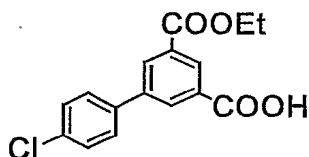
a) ジメチル 5-(4-クロロフェニル)イソフタレート



- 5 氷冷したジメチル 5-ヒドロキシイソフタレート (10 g) のピリジン (100 mL) 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (8.8 mL) を滴下し、1時間攪拌した後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濃縮して、淡褐色オイル (15 g) を得た。得られたオイル (5 g) のトルエン (30 mL) 溶液に、4-
- 10 クロロフェニルボロン酸 (3.0 g) のエタノール溶液 (10 mL)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (18 mL) を加えた後、反応系内の空気を窒素置換した。次いで、この混合物にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.7 g) を加えて3時間加熱還流を行った後、水および酢酸エチルを加え抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濃縮後、
- 15 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/ヘキサン) に付し淡黄色固体を得た (3.7 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 3.93 (6H, s), 7.57 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.39 (2H, d, $J = 1.4$ Hz), 8.46 (1H, t, $J = 1.4$ Hz).

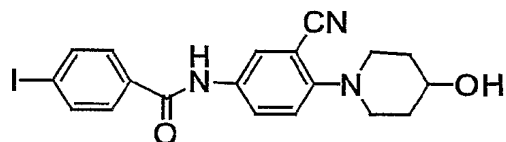
b) 5-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル安息香酸



ジメチル 5-(4-クロロフェニル) イソフタレート (3.1 g) のエタノール (30 mL) およびテトラヒドロフラン (15 mL) の溶液に、水酸化ナトリウム (0.41 g) の水 (1 mL) 溶液を加えた。この混合物を室温で15時間攪拌したのち、エーテルを加え析出固体をろ取り、ろ取した固体に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) に付し白色固体を得た (2.4 g)。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.37 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.39 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 8.47 (1H, s), 13.50 (1H, brs).

実施例1: N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-ヨードベンズアミド

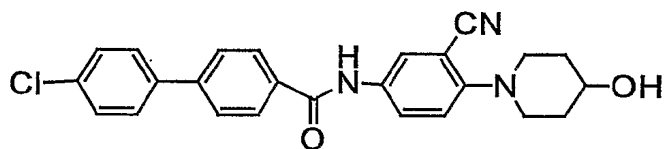


- 15 WO 00/47558号公報に記載の5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリル (5 g) および4-ヨード安息香酸 (6.3 g) に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (HOBT: 3.7 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC I: 5.3 g) およびジメチルホルムアミド (100 mL) を加え、室温にて2日間攪拌した。反応液に水 (200 mL) を加え、析出固体をろ取り、得られた固体をアセトン/水より再結晶して、淡褐色結晶を得た (9.3 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.4 – 1.6 (2H, m), 1.8 – 1.9 (2H, m), 2.85 – 2.95 (2H, m), 3.3 – 3.4 (2H, m), 3.6 – 3.7 (1H, m), 4.76 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.85 – 7.9 (1H, m), 7.93 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.41 (1H, s).

5 融点 : 176 – 180°C.

実施例2 : 4 – (4 – クロロフェニル) – N – [3 – シアノ – 4 – (4 – ヒドロキシ
シピペリジン – 1 – イル) フェニル] ベンズアミド

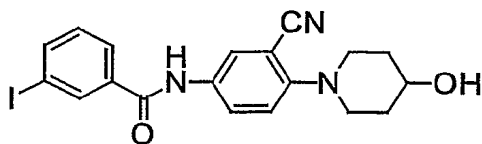


10 実施例1で得られたN – [3 – シアノ – 4 – (4 – ヒドロキシシピペリジン – 1 –
イル) フェニル] – 4 – ヨードベンズアミド (0.5 g)、4 – クロロフェニルボ
ロン酸 (0.27 g)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (1.5 mL) およびジメチル
ホルムアミド (10 mL) を混合し、反応系内の空気を窒素置換した。次いで、こ
の混合物にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.66 g) を加え、
混合物を80°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え抽出
15 した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し
た後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) に付
し、さらにアセトン/水より再結晶を行い、淡黄色結晶を得た (0.18 g)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.5 – 1.6 (2H, m), 1.8 – 1.9 (2H, m), 2.85 –
2.95 (2H, m), 3.3 – 3.4 (2H, m), 3.6 – 3.7 (1H, m), 4.73 (1H, d, $J = 4.4$
Hz), 7.21 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (2H, d, $J =$
8.8 Hz), 7.86 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 2.5, 9.2$ Hz), 8.06
(2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.42 (1H, brs).

融点 : 230 – 235°C.

実施例 3 : N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] -3-ヨードベンズアミド

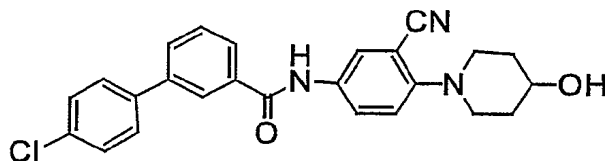


5 5-アミノ-2- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ベンゾニトリルおよび3-ヨード安息香酸を用いて実施例 1 と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.70-4.75 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.8 - 8.0 (3H, m), 8.05 - 8.1 (1H, m), 8.29 (1H, s), 10.42 (1H, s).

融点 : 178 - 182°C.

実施例 4 : 3- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] ベンズアミド

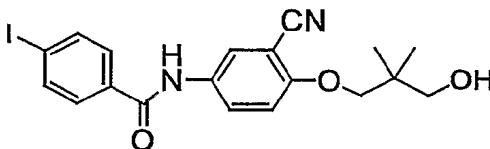


15 実施例 3 で得られた化合物と 4-クロロフェニルボロン酸を用いて実施例 2 と同様な操作を行うことにより、白色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.74 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.9 - 8.0 (3H, m), 8.11 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.22 (1H, s), 10.45 (1H, s).

融点 : 125 - 127°C.

実施例5：N-[3-シアノ-4-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-ヨードベンズアミド

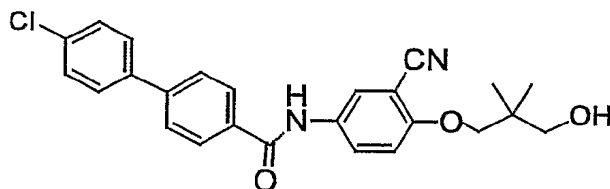


5 5-アミノ-2-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾニトリルと4-ヨード安息香酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、白色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.96 (6H, s), 3.31 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.85 (2H, s), 4.69 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.9 - 8.0 (3H, m), 8.08 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 10.41 (1H, s).

10 融点：128 - 130°C.

実施例6：4-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンズアミド

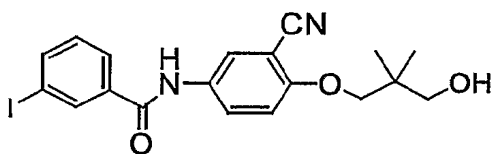


15 実施例5で得られた化合物と4-クロロフェニルボロン酸を用いて実施例2と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.97 (6H, s), 3.3 - 3.35 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.65 - 4.75 (1H, m), 7.28 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.9 - 8.0 (1H, m), 8.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.1 - 8.15 (1H, m), 10.43 (1H, s).

20 融点：185 - 187°C.

実施例 7 : N- [3-シアノ-4-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] -3-ヨードベンズアミド

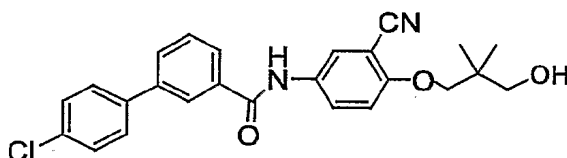


5-アミノ-2-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ) ベンゾニトリルと3-ヨード安息香酸を用いて実施例 1 と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.96 (6H, s), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.65 - 4.75 (1H, m), 7.2 - 7.4 (2H, m), 7.9 - 8.0 (3H, m), 8.08 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.30 (1H, s), 10.43 (1H, s).

10 融点 : 145 - 147°C.

実施例 8 : 3-(4-クロロフェニル) -N-[3-シアノ-4-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] ベンズアミド

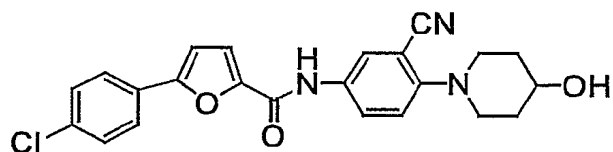


15 実施例 7 で得られた化合物と 4-クロロフェニルボロン酸を用いて実施例 2 と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.97 (6H, s), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.65 - 4.75 (1H, m), 7.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.5 - 7.7 (3H, m), 7.82 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.9 - 8.0 (3H, m), 8.11 (1H, s), 8.23 (1H, s), 10.46 (1H, s).

20 融点 : 140 - 142°C.

実施例 9 : 5- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] フラン-2-カルボキサミド

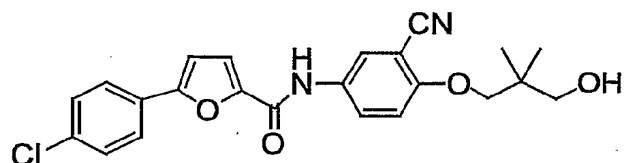


5-アミノ-2- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ベンズニトリルと 5- (4-クロロフェニル) フラン-2-カルボン酸を用いて実施例 1 と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.74 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.2 - 7.3 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.85 - 7.95 (1H, m), 8.01 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.06 (1H, s), 10.31 (1H, s).

融点 : 139 - 140°C.

実施例 10 : 5- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] フラン-2-カルボキサミド



5-アミノ-2- (2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ) ベンズニトリルと 5- (4-クロロフェニル) フラン-2-カルボン酸を用いて実施例 1 と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

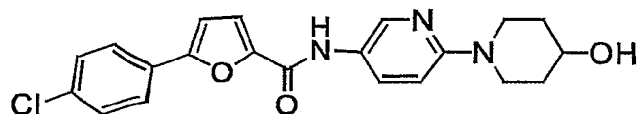
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 0.97 (6H, s), 3.32 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.86 (2H, s), 4.70 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 9.3, 2.9$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.9$ Hz),

10.32 (1H, s).

融点：155－157℃.

実施例11：5－（4－クロロフェニル）－N－〔2－（4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）ピリジン－5－イル〕フラン－2－カルボキサミド

5

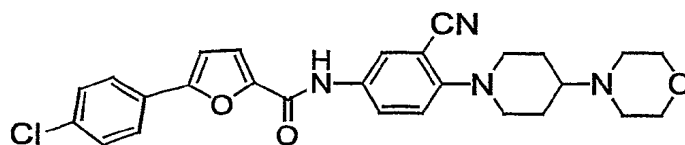


原料合成例1で得られた5－アミノ－2－（4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）ピリジンと5－（4－クロロフェニル）フラン－2－カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより淡黄色結晶を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.3 - 1.4 (2H, m), 1.65 - 1.75 (2H, m), 3.0 - 3.1 (2H, m), 3.65 - 3.75 (1H, m), 3.95 - 4.05 (2H, m), 4.69 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.12 (1H, s).

融点：187－190℃.

15 実施例12：5－（4－クロロフェニル）－N－〔3－シアノー4－（4－モルホリノピペリジン－1－イル）フェニル〕フラン－2－カルボキサミド



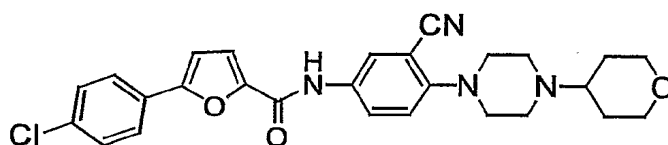
20 5－アミノ－2－（4－モルホリノピペリジン－1－イル）ベンゾニトリルと5－（4－クロロフェニル）フラン－2－カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより，淡黄色結晶を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.25 - 2.35 (1H, m), 2.45 - 2.55 (4H, m), 2.75 - 2.85 (2H, m), 3.45 - 3.55 (2H,

m), 3.5 – 3.6 (4H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 – 7.95 (1H, m), 8.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.31 (1H, s).

融点：214 – 216℃.

- 5 実施例13：5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-[4-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]フラン-2-カルボキサミド

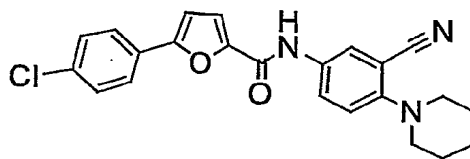


- 10 5-アミノ-2-[4-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ベンゾニトリルと5-(4-クロロフェニル)フラン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.35 – 1.45 (2H, m), 1.7 – 1.8 (2H, m), 2.4 – 2.5 (1H, m), 2.6 – 2.7 (4H, m), 3.05 – 3.15 (4H, m), 3.25 – 3.35 (2H, m), 3.85 – 3.95 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.32 (1H, s).

融点：226 – 227℃.

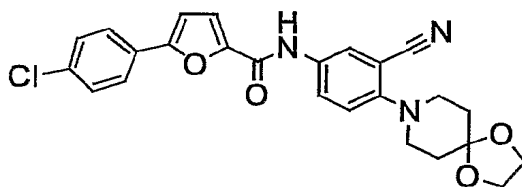
- 20 実施例14：5-(4-クロロフェニル)-N-(3-シアノ-4-ピペリジノフェニル)フラン-2-カルボキサミド



5-アミノ-2-ピペリジノベンゾニトリルと5-(4-クロロフェニル)フラン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.65 - 1.75 (4H, m), 3.05 - 3.10 (4H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.31 (1H, s).
融点: 145 - 147°C.

実施例15: 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(1,4-ジオキサー-8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド

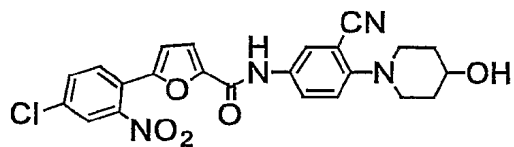


5-アミノ-2-(1,4-ジオキサー-8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル)ベンゾニトリルと5-(4-クロロフェニル)フラン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.75 - 1.85 (4H, m), 3.15 - 3.25 (4H, m), 3.93 (4H, s), 7.2 - 7.3 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.9 - 7.95 (1H, m), 8.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.32 (1H, s).

融点: 187 - 189°C.

実施例 16 : 5- (4-クロロ-2-ニトロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] フラン-2-カルボキサミド

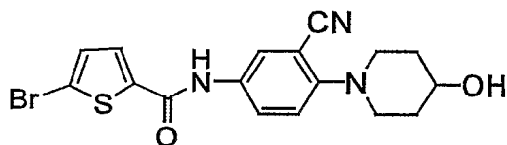


5-アミノ-2- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ベンゾニトリルと 5- (4-クロロ-2-ニトロフェニル) フラン-2-カルボン酸を用いて実施例 1 と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.72 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.8 - 8.05 (4H, m), 8.22 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 10.32 (1H, s).

融点 : 224 - 226 °C.

実施例 17 : 5-ブロモ-N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] チオフェン-2-カルボキサミド

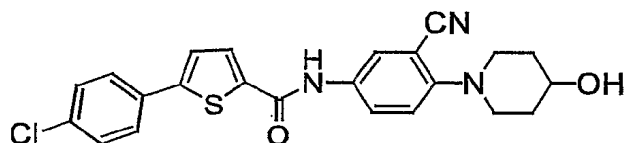


5-アミノ-2- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ベンゾニトリルと 5-ブロモチオフェン-2-カルボン酸を用いて実施例 1 と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.73 (1H, brs), 7.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.75 - 7.85 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.39 (1H, brs).

実施例 18 : 5- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロ

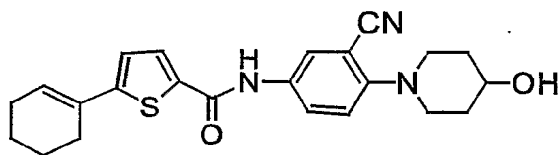
キシピペリジーン-1-イル) フェニル] チオフェン-2-カルボキサミド



- 実施例 17 で得た 5-ブロモ-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジーン-1-イル) フェニル] チオフェン-2-カルボキサミドと 4-クロロフェニル
 5 ルボロン酸を用いて実施例 2 と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 -
 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 4.4
 Hz), 7.21 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (1H, d, J =
 3.9 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.8 - 7.9 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 3.9
 10 Hz), 8.0 - 8.1 (1H, m), 10.38 (1H, s).

融点: 246 - 249°C.

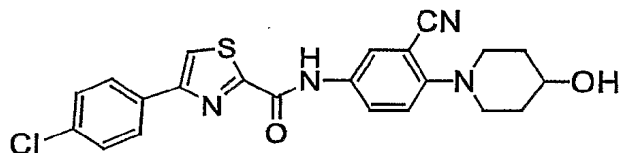
実施例 19: N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジーン-1-イル) フェニル] -5-(1-シクロヘキセニル) チオフェン-2-カルボキサミド



- 15 5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジーン-1-イル) ベンゾニトリルと原料合成例 2 で得られた 5-(1-シクロヘキセニル) チオフェン-2-カルボン酸
 を用いて実施例 1 と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.5 - 1.6 (4H, m), 1.65 - 1.7 (2H, m), 1.8 -
 1.9 (2H, m), 2.1 - 2.2 (2H, m), 2.3 - 2.4 (2H, m), 2.8 - 2.9 (2H, m), 3.25
 20 - 3.35 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.72 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.25 - 6.35
 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.8 - 7.9
 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.24 (1H, s).

融点：180－182℃.

実施例20：4－（4－クロロフェニル）－N－[3－シアノ－4－（4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）フェニル]チアゾール－2－カルボキサミド

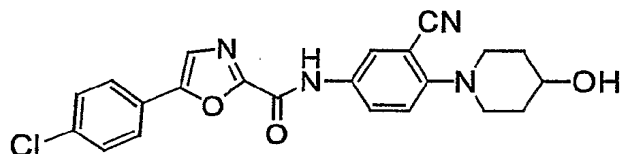


5 5－アミノ－2－（4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）ベンゾニトリルと原料合成例3で得られた4－（4－クロロフェニル）チアゾール－2－カルボン酸ナトリウム塩を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.55 – 1.65 (2H, m), 1.85 – 1.95 (2H, m), 2.85 – 2.95 (2H, m), 3.3 – 3.4 (2H, m), 3.6 – 3.7 (1H, m), 4.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 9.3, 2.9 Hz), 8.1 – 8.2 (3H, m), 8.57 (1H, s), 10.77 (1H, s).

融点：104－107℃.

実施例21：5－（4－クロロフェニル）－N－[3－シアノ－4－（4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）フェニル]オキサゾール－2－カルボキサミド



原料合成例4で得られた5－（4－クロロフェニル）オキサゾール－2－カルボン酸エチルエステル（2.0 g）、水酸化ナトリウム（0.48 g）および50% エタノール水溶液を1時間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣を1規定塩酸で処理し、5－（4－クロロフェニル）オキサゾール－2－カルボン酸の黄土色固体（1.5 g）を得た。この固体を60℃で風乾しそのまま次の反応に用いた。

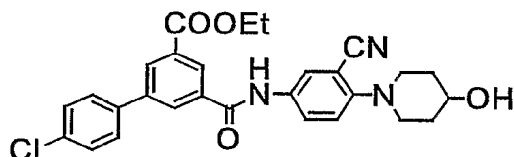
上記手法で得られた5－（4－クロロフェニル）オキサゾール－2－カルボン酸の固体と5－アミノ－2－（4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）ベンゾニトリル

ルとを用い、実施例 1 と同様な操作を行うことにより黄色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.55 – 1.6 (2H, m), 1.85 – 1.90 (2H, m), 2.85 – 2.95 (2H, m), 3.3 – 3.4 (2H, m), 3.6 – 3.7 (1H, m), 4.73 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 11.01 (1H, s).

融点: 193 – 195°C.

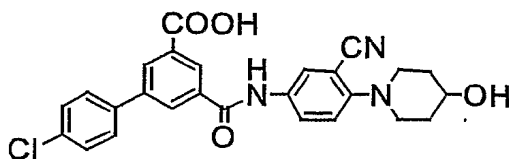
実施例 22: 3 – (4 – クロロフェニル) – N – [3 – シアノー – 4 – (4 – ヒドロキシピペリジン – 1 – イル) フェニル] – 5 – エトキシカルボニルベンズアミド



5 – アミノ – 2 – (4 – ヒドロキシピペリジン – 1 – イル) ベンズニトリルと原料合成例 5 で得られた 5 – (4 – クロロフェニル) – 3 – エトキシカルボニル安息香酸を用いて実施例 1 と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.38 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.55 – 1.65 (2H, m), 1.85 – 1.95 (2H, m), 2.85 – 2.95 (2H, m), 3.3 – 3.4 (2H, m), 3.6 – 3.7 (1H, m), 4.35 – 4.45 (2H, m), 4.74 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.85 – 7.95 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.49 (1H, s), 10.60 (1H, s).

実施例 23: 3 – (4 – クロロフェニル) – 5 – { [3 – シアノー – 4 – (4 – ヒドロキシピペリジン – 1 – イル) フェニル] アミノカルボニル } 安息香酸

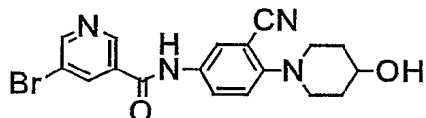


実施例 2 2 で得られた 3- (4-クロロフェニル) -N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] -5-エトキシカルボニルベンズアミド (1 g) のエタノール (50 mL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物から溶媒を留去し、1 規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を N-メチルピロリドン/水より再結晶して、褐色結晶を得た (0.32 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.74 (1H, brs), 7.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.9 - 7.95 (1H, m), 8.11 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.36 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.62 (1H, s).

融点: 120 - 125 °C

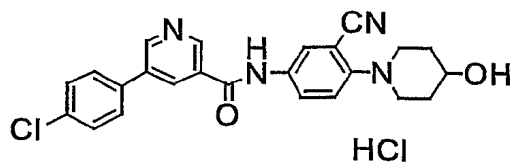
実施例 2 4: 5-ブロモ-N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] ニコチンアミド



5-アミノ-2- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ベンズニトリルと 5-ブロモニコチン酸を用いて実施例 1 と同様な操作を行うことにより、淡黄色固体を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.8 - 2.9 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.75 (1H, brs), 7.19 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.05 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.89 (1H, s), 9.04 (1H, s).

実施例 25 : 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ニコチンアミド塩酸塩

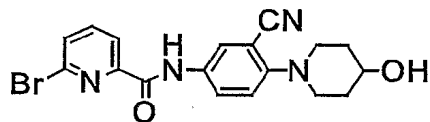


実施例 24 で得られた化合物と 4-クロロフェニルボロン酸を用いて実施例 2 と同様な手法により行った。得られた粗生成物を、4 規定塩酸/ジオキサンを加え塩酸塩とし N-メチル-2-ピロリドン/エーテル/水からの結晶化により精製して、淡黄色結晶を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.25 - 3.35 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.34 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.9 - 8.0 (3H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.73 (1H, s), 9.13 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.15 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.83 (1H, s).

融点: 195 - 200°C.

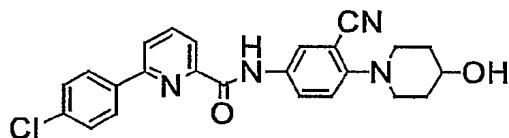
実施例 26 : 6-ブロモ-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピリジン-2-カルボキサミド



5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリルと 6-ブロモピリジン-2-カルボン酸を用いて実施例 1 と同様な操作を行うことにより、淡黄色アモルファスを得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.55 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.73 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.9 - 8.35 (5H, m), 10.59 (1H, s).

実施例 27 : 6-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピリジン-2-カルボキサミド

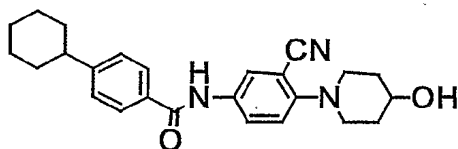


実施例 26 で得られた化合物と 4-クロロフェニルボロン酸を用いて実施例 2 と同様な操作を行うことにより、淡黄色アモルファスを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.75 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.05 - 8.35 (5H, m), 8.43 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 10.62 (1H, s).

融点 : 98 - 100°C.

実施例 28 : N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-シクロヘキシルベンズアミド

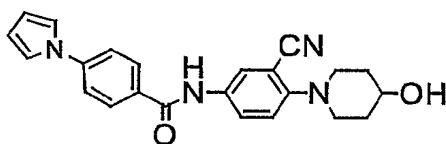


5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンズニトリルと 4-シクロヘキシル安息香酸を用いて実施例 1 と同様な操作を行うことにより、白色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.2 - 1.85 (14H, m), 2.5 - 2.6 (1H, m), 2.8 - 2.9 (2H, m), 3.25 - 3.35 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.72 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.8 - 7.9 (3H, m), 8.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.26 (1H, s).

融点 : 218 - 220°C

実施例 29 : N- [3-シアノ-4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル] -4- (1-ピロロ) ベンズアミド



5-アミノ-2- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ベンズニトリルと 4- (1-ピロロ) 安息香酸を用いて実施例 1 と同様な操作を行うことにより、白色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.85 - 2.9 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.72 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.31 (2H, dd, $J = 2.0, 1.9$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.52 (2H, dd, $J = 2.0, 1.9$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 9.3, 2.9$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.35 (1H, s).

融点 : 236 - 238°C.

15 製剤処方例 1

	(mg)
本発明化合物	10.0
乳糖	109.6
微結晶セルロース	27.4
20 軽質無水ケイ酸	1.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
	150.0 (1錠)

本発明の化合物 30 g、乳糖 328.8 g および微結晶セルロース 82.2 g を混合する。混合物をローラーコンパクターを用いて圧縮成形し、フレーク状圧縮物を 25 得る。ハンマーミルを用い、フレーク状圧縮物を粉砕し、粉砕品を 20 メッシュ

篩を用いて篩過する。篩過品に軽質無水ケイ酸4.5 gおよびステアリン酸マグネシウム4.5 gを加え、混合した。混合品を直径7.5 mmの臼杵を用いて打錠し、一錠重量150 mgの錠剤3000錠を得る。

以下、実験例により本発明の効果を詳述する。

- 5 実験例1：マイトーゲンあるいは抗原で刺激されたマウスT細胞からのIL-4およびIFN- γ 産生に対する抑制作用

本発明の化合物の存在下でマウス脾臓T細胞を培養し、マイトーゲンとしてconcanavalin A (Con A) を添加して活性化した際に、培養上清中に産生されるIL-4およびIFN- γ を、特異抗体を用いた酵素抗体法によって
10 定量することによって、本発明の化合物のIL-4およびIFN- γ 産生に対する作用を評価した。以下にその実験方法を述べる。

6～12週齢の雄性BALB/cマウスから脾臓を無菌的に摘出し、10%の熱不活化ウシ胎児血清(FCS)を添加したRPMI 1640培地(シグマ社製)中でピンセットを使用してほぐし、低張処理によって赤血球を除去した後に、RPMI 1640培地で3回洗浄することによって、脾細胞の単一細胞浮遊液を調製
15 した。なお、FCSは、あらかじめ56℃で30分間の熱不活化処理をしたものを使用し、RPMI 1640培地には、10 mmol/Lの2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸(HEPES)、60 μ g/mLの硫酸カナマイシンおよび10万単位/mLのペニシリンGカリウムを添加して使用した。脾細胞を 2.5×10^5 個/ウェルで48穴プレートに添加し、
20 本発明の化合物を0.0001～10 μ mol/Lの各濃度で添加し、10 μ g/mLのCon A (タイプIV、シグマ社製)の存在下、CO₂ インキュベータを使用して、37℃、5%CO₂ - 95%空気の条件下で、24時間培養した。なお、各ウェルの最終容量は、1.0 mLとした。培養終了後に、培養上清を回収して、IL-4およびIFN- γ の定量に使用した。なお、培養上清は、定量に使用するまでの期間、-20℃で保存した。
25

培養上清中のIL-4およびIFN- γ の定量を、以下の方法で実施した。

96穴マイクロテストプレートに、1 μ g/mLのラット抗マウスIL-4モノクローナル抗体(ファーマンジェン社製)またはラット抗マウスIFN- γ モノク

ローナル抗体（ファーマンジェン社製）を $50 \mu\text{L}$ / ウェルで添加し、 4°C で一晩静置した。洗浄液で3回洗浄した後、ブロッケーヌ（大日本製薬株式会社）を $200 \mu\text{L}$ / ウェルで添加し、室温で2時間静置することによってブロッキングを行った。洗浄液で3回洗浄した後、培養上清サンプルを $50 \mu\text{L}$ / ウェルで添加し、 4°C で一晩静置した。洗浄液で4回洗浄した後、 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ のビオチン標識ラット抗マウス IL-4 モノクローナル抗体（ファーマンジェン社製）あるいはビオチン標識ラット抗マウス IFN- γ モノクローナル抗体（ファーマンジェン社製）を $50 \mu\text{L}$ / ウェルで添加し、室温で1時間静置した。洗浄液で6回洗浄した後、アビジン-ペルオキシダーゼを $50 \mu\text{L}$ / ウェルで添加し、室温で40分間静置し、さらに6回洗浄した後、基質であるオ-フェニレンジアミンおよび過酸化水素を添加して発色させた。1420 マルチラベルカウンター（ファルマシア・バイオテク社製）を使用して、各ウェルの 490 nm における吸光度を測定した。標準サンプルとしてリコンビナントマウス IL-4（ファーマンジェン社製）またはリコンビナントマウス IFN- γ （ファーマンジェン社製）を使用して、標準曲線から各培養上清中の IL-4 あるいは IFN- γ の濃度を定量した。本発明の化合物の IL-4 あるいは IFN- γ 産生に対する抑制作用については、用量反応曲線をもとにした非線形回帰によって、50%抑制濃度（ IC_{50} ）を求めた。その結果、本発明化合物は IL-4 産生に対して、 0.0001 から $0.01 \mu\text{mol} / \text{L}$ の濃度範囲で強力な抑制作用を示した。一方、IFN- γ 産生に対する抑制作用は、IL-4 産生に対する抑制作用の $1/10 \sim 1/1000$ と弱く、本発明の化合物は IL-4 産生に対して選択的な抑制作用を示すことが見出された。例えば、実施例2の化合物の IL-4 産生抑制作用は $\text{IC}_{50} = 0.049 \mu\text{mol} / \text{L}$ 、IFN- γ 産生抑制作用は $\text{IC}_{50} = 0.97 \mu\text{mol} / \text{L}$ であった。また、BALB/c マウス由来の脾臓T細胞を、卵白アルブミンを抗原として用いて活性化した際に誘導される IL-4 産生、およびマウス Th2 細胞株、D10.G4.1 細胞を、本細胞の特異抗原であるコンアルブミンで刺激した際に誘導される IL-4 産生に対しても、上述と同様の方法で評価した結果、本発明の化合物は強力な抑制作用を示すことが示唆された。

実験例 2 : 卵白アルブミン誘発マウス二相性耳浮腫に対する作用

- 卵白アルブミン $10 \mu\text{g}$ (シグマ社製) および 1mg の水酸化アルミニウムゲルを含む生理食塩水 0.5ml を 6~7 週齢の雄性 BALB/c マウス (日本チャールスリバー株式会社) の腹腔内に、2 週間間隔で 2 回免疫した。その 1 週間後に、
- 5 卵白アルブミン $10 \mu\text{g}$ をマウスの耳介部に皮下注射してチャレンジすることによって、チャレンジの 1 時間後および 24 時間後に二峰性の浮腫を伴う二相性耳浮腫を誘発させた。本発明の化合物またはその医薬上許容し得る塩は、 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロースに懸濁または溶解させて、 $0.01 \sim 100 \text{mg}/\text{kg}$ 体重の用量で、経口ゾンデを用いて、初回免疫日から 3 週間反復経口投与した。
- 10 た。本モデルにおいて、マウスの耳介の厚さを、ダイヤル式ゲージを使用して測定し、耳浮腫の指標とした。

耳介の厚さについては、各群 ($n=5 \sim 10$) ごとに平均値および標準誤差で表し、媒体のみを投与した群を対照として、ダネット法で統計解析し、 p 値が 0.05 以下の場合、有意であると判定した。

- 15 本発明の化合物またはその医薬上許容し得る塩は、上記インビボ試験において、 $0.1 \sim 100 \text{mg}/\text{kg}$ 体重の反復経口投与で、チャレンジの 1 時間後の即時相および 24 時間後の遅発相の双方の浮腫の誘導を、媒体のみを投与した対照群に比べて、有意かつ用量依存的に抑制し、 $\text{Th}2$ 細胞が関与するアレルギー反応を抑制することが示唆された。例えば、実施例 25 の化合物は、 $3 \text{mg}/\text{kg}$ 体重の反復
- 20 経口投与により、双方の浮腫の誘導を有意に抑制した。

実験例 3 : 毒性試験

本発明化合物 $100 \text{mg}/\text{kg}$ を雄性の SD ラットおよび雄性の BALB/c マウスに 14 日間反復経口投与したが、死亡例はみられなかった。

産業上の利用可能性

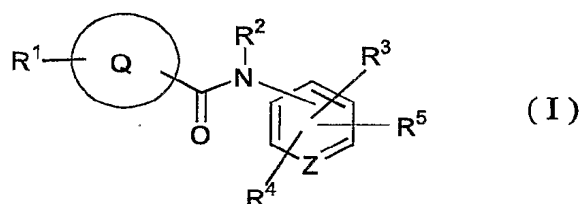
- 25 上記実験例から明らかなように、本発明の化合物は、抗原で感作された $\text{Th}2$ 細胞からの IL-4 産生を選択的に抑制する作用をすることから、アレルギー性疾患の予防または治療剤として有用である。また、本発明の化合物は、各種自己免疫性疾患の予防または治療剤としても有用である。

また、本発明化合物またはその医薬上許容し得る塩は、既存の免疫抑制剤、ステ

ロイド剤、抗アレルギー剤等の薬剤と組み合わせてなる医薬とすることにより、当該既存の薬剤の投与量を従来の投与量より少なくした場合においても、優れた薬理効果を発揮することができる。従って、本発明によれば、従来の医薬に比べてより副作用が少なく、かつ優れた薬理効果を有する医薬を提供することができる。

請求の範囲

1. 一般式



[式中、 R^1 はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、置換基を有していてもよいアミノ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルまたは置換基を有していてもよいシクロアルケニルを示す。

環Qは、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいシクロヘキサン、または置換基を有していてもよい、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾールおよびイミダゾールから選ばれる複素芳香環を示す。

R^2 は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、置換基を有していてもよいアミノアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキルまたはアルコキシカルボニルアルキルを示す。

ZはCHまたはNを示す。

R^3 はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルケニル、アルキニルまたはハロアルキルを示す。

R^4 は水素、ハロゲン、シアノまたはニトロを示す。

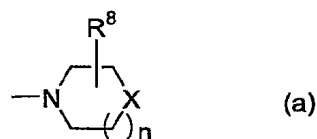
R^5 は、

アルキル、

ヒドロキシアルキル、

ヒドロキシカルボニルアルキル、

- 置換基を有していてもよいアミノアルキル、
 水酸基、
 アルコキシ、
 ハロアルコキシ、
 5 アリールオキシ、
 シクロアルキルオキシ、
 ヒドロキシアルコキシ、
 ヒドロキシカルボニルアルコキシ、
 置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、
 10メルカプト、
 アルキルチオ、
 ヒドロキシアルキルチオ、
 ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、
 置換基を有していてもよいアミノアルキルチオ、
 15 基：—O—Het（基中、Hetは、置換基を有していてもよくかつ環内に酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有する飽和複素環を示す。）
 基：—N(R⁶)(R⁷)
 （基中、R⁶ およびR⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロ
 20 キシアルキルまたは置換基を有していてもよいアミノアルキルを示すか、あるいは
 R⁶ およびR⁷ は、隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよく
 かつ環内に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし
 2個含有していてもよい環状アミンを形成する。）
 または、式



- 25 （式中、R⁸ は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノまたはヒ

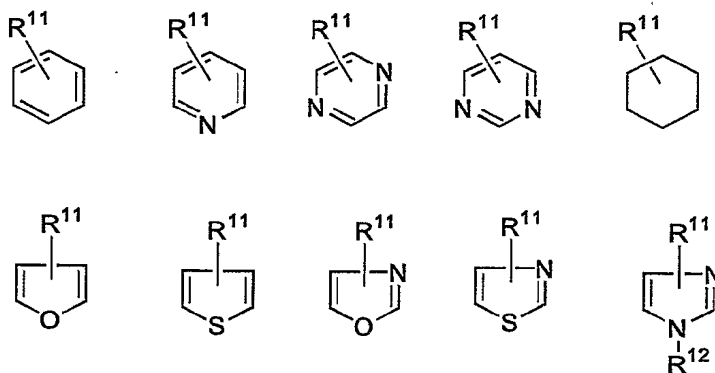
ドロキシを示す。Xはエチレンケタール化またはプロピレンケタール化されたメチレンを示す。nは0、1または2を示す。)

により表される基を示す。]

により表されるアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

5

2. 環Qが下記式

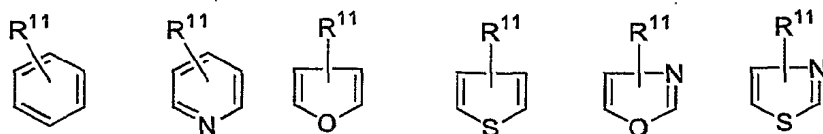


(式中、R¹¹ は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはアルコシカルボニルを示す。R¹² は水素、アルキル、アルコシカルボニルアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。他の記号は請求項1記載の通りである。) により表されるベンゼン、シクロヘキサンまたは複素芳香環である、請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

- 15 3. ZがCHを示し、R⁴ が水素を示し、R³ が、式(I)中のフェニル基と環Qとを結ぶカルバモイル基の窒素原子が当該フェニル基に結合している位置を基準として、当該フェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルを示し、他の記号は請求項1記載の通りである、請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

20

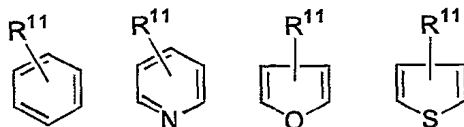
4. 環Qが下記式



(R^{11} は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはアルコキシカルボニルを示す。)

- 5 により表されるベンゼンまたは複素芳香環を示し、ZはCHを示し、 R^2 は水素またはアルキルを示し、 R^3 は、式(I)中のフェニル基と環Qとを結ぶカルバモイル基の窒素原子が当該フェニル基に結合している位置を基準として、当該フェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルを示し、 R^4 は水素であり、
- 10 他の記号は請求項1記載の通りであるが、 R^5 は、式(I)中のフェニル基と環Qとを結ぶカルバモイル基の窒素原子が当該フェニル基に結合している位置を基準として、当該フェニル基の4位に置換する、
請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

15 5. 環Qが下記式

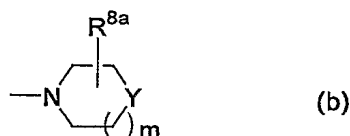


(式中、 R^{11} は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはアルコキシカルボニルを示す。)

- を示し、ZはCHを示し、 R^2 は水素またはアルキルを示し、 R^3 は、式(I)中のフェニル基と環Qとを結ぶカルバモイル基の窒素原子が当該フェニル基に結合している位置を基準として、当該フェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルを示し、 R^4 は水素であり、
- 20 他の記号は請求項1の通りであるが、 R^5 は式(I)中のフェニル基と環Qとを結

ぶカルバモイル基の窒素原子が当該フェニル基に結合している位置を基準として、当該フェニル基の 4 位に置換する、
請求項 1 記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

- 5 6. R^5 の基: $-N(R^6)(R^7)$ において、 R^6 および R^7 が隣接する窒素原子と一緒に形成する環状アミンが、式



- (式中、 R^{8a} は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノまたはヒドロキシを示す。Y は CH_2 、 $CH-R^9$ 、または $N-R^{10}$ を示す。m は 0、1 または 2 を示す。ここで、 R^9 はヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、
10 4-ピペリジニルまたはモルホリノを示し、 R^{10} は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、4-ピペリジニルまたは 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルを示す。)

により表される基である、請求項 1 記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

15

7. (1) N -[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-ヨードベンズアミド、
(2) 4-(4-クロロフェニル)- N -[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ベンズアミド、
20 (3) N -[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-3-ヨードベンズアミド、
(4) 3-(4-クロロフェニル)- N -[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ベンズアミド、
(5) 5-(4-クロロフェニル)- N -[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド、
25

- (6) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]フラン-2-カルボキサミド、
- (7) 5-(4-クロロフェニル)-N-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]フラン-2-カルボキサミド、
- 5 (8) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド、
- (9) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-[4-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]フラン-2-カルボキサミド、
- 10 (10) 5-(4-クロロフェニル)-N-(3-シアノ-4-ピペリジノフェニル)フラン-2-カルボキサミド、
- (11) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4, 5]デカ-8-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド、
- 15 (12) 5-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド、
- (13) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-カルボキサミド、
- (14) N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-5-(1-シクロヘキセニル)チオフェン-2-カルボキサミド、
- 20 (15) 4-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]チアゾール-2-カルボキサミド、
- (16) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]オキサゾール-2-カルボキサミド、
- 25 (17) 3-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-5-エトキシカルボニルベンズアミド、
- (18) 3-(4-クロロフェニル)-5-{[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]アミノカルボニル}安息香酸、
- (19) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシ

ピペリジン-1-イル) フェニル] ニコチンアミド、

(20) 6-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシ
ピペリジン-1-イル) フェニル] ピリジン-2-カルボキサミド、

(21) N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニ
5 ル]-4-シクロヘキシルベンズアミド、

(22) N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニ
ル]-4-(1-ピロロ) ベンズアミド

から選ばれる請求項1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩。

10 8. 請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有する医薬
組成物。

9. 請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩と医薬上許容し
得る担体とを含有する請求項8記載の医薬組成物。

15

10. 請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有する活
性化リンパ球からのサイトカイン産生抑制剤。

11. 請求項1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有する
20 2型ヘルパーT細胞からのインターロイキン4産生に対する選択的抑制剤。

12. 請求項1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有する
アレルギー性疾患の予防または治療薬。

25 13. 請求項1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有する
アトピー性皮膚炎、喘息、またはアレルギー性鼻炎の予防または治療薬。

14. 請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩と、免疫抑制
剤、ステロイド剤および抗アレルギー薬から選択される薬剤とを組み合わせる

医薬。

15. 請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩と、免疫抑制剤、ステロイド剤および抗アレルギー薬から選択される薬剤とを含む組成物の形態を有する、請求項14記載の医薬。

16. 免疫抑制剤がタクロリムス水和物、アスコマイシンおよびFTY720から選択される請求項14記載の医薬。

- 10 17. ステロイド剤がプレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、クロベタゾン、フルメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、アルクロメタゾン、フルオロシノロンアセトニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デプロドン、ハルシノニド、アムシノニド、フルオシノニド、ジフルコルトロン、ブデソニド、ジフルペレドナート、ジフロラゾン、クロベタゾールおよびそれらの脂肪酸エステル類から選択される請求項14記載の医薬。

- 20 18. 抗アレルギー剤がクロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、タザノラスト、ペミロラスト、オザグレル、スプラタスト、プランルカスト、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、エメダスチン、エピナスチン、アステミゾールおよび各種抗ヒスタミン薬から選択される請求項14記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06606

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C255/60, C07D211/46, 401/12, 403/12, 307/68, 405/12, 405/14, 407/12, 409/12, 413/12, 491/113, A61K31/167, 31/277, 31/341, 31/445, 31/4523, 31/4525, 31/4535, 31/454,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C255/60, C07D211/46, 401/12, 403/12, 307/68, 405/12, 405/14, 407/12, 409/12, 413/12, 491/113, A61K31/167, 31/277, 31/341, 31/445, 31/4523, 31/4525, 31/4535, 31/454,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN(CA, REGISTRY)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/96327 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 20 December, 2001 (20.12.01), Intermediates 11 to 14, 16 to 20, 22; examples 1 to 15, 17 to 26 (Family: none)	1, 2, 6, 8, 9
X	WO 00/55120 A1 (ASTRAZENECA AB.), 21 September, 2000 (21.09.00), Examples 4, 5 & EP 1163212 A1	1, 6, 8-10, 12-15
X	WO 97/10207 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 March, 1997 (20.03.97), Example 56 & JP 9-77742 A	1, 2, 8, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
--	--

Date of the actual completion of the international search
09 October, 2002 (09.10.02)

Date of mailing of the international search report
29 October, 2002 (29.10.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06606

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/47558 A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 17 August, 2000 (17.08.00), Full text & EP 1176140 A1	1-18
A	WO 99/51580 A1 (ABBOTT LABORATORIES), 14 October, 1999 (14.10.99), & JP 2002-510679 A & EP 1068187 A1	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06606

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/496, 31/5377, A61P11/02, 11/06, 17/00, 37/08, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/496, 31/5377, A61P11/02, 11/06, 17/00, 37/08, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06606

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-6 and 8-18
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
The compounds, etc. of claims 1 to 6 and 8 to 18 involve ones which are inadequately supported by the description. Consequently, a relevant prior art cannot be specified.
(to be continued on the last sheet)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Compounds having the chemical structure "(5-membered nitrogenous heterocycle)-CO-N-(benzene ring)" and inhibiting IL-4 production are already known. Consequently, the chemical structure "(heterocycle)-CO-N-(six-membered ring)", which is common to the compounds (choices) represented by the general formula (I) given in claim 1, etc., is not a special technical feature (a technical feature which clearly shows a contribution of the whole of the subject matters described in the claims to the prior art). There is hence no technical relationship involving a special technical feature among the compounds (choices) of claim 1, etc.
(continued to extra sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No. I-2 of continuation of first sheet(1)

The compounds relating to claims 1 to 6 and 8 to 18 involve compounds which are not specifically disclosed in the description and are considerably different in chemical structure, size, functional group, etc. from the compounds specifically disclosed in the description (Examples 1 to 29) (e.g., compounds in which R¹ is substituted heteroarylalkyl, Q is pyridazine, and substituent R⁵ is located in the 1-position; hereinafter, they are referred to simply as "compounds considerably differing in chemical structure, etc.").

However, in order for a compound to inhibit IL-4 production in Th2 cells, the compound should interact with and penetrate into a cell membrane receptor or cell membrane and interact with an intracellular receptor, enzyme, or other factor which participates in the IL-4 production system. Furthermore, the compounds capable of interacting with the receptor, etc. are generally limited to those having a specific chemical structure, specific size, specific functional group, specific hydrophilicity/hydrophobicity, etc. In view of the above, the compounds considerably differing in chemical structure, etc. cannot be considered to have the same IL-4 production inhibitory activity as the compound of Example 2.

Consequently, among the compounds relating to claims 1 to 6 and 8 to 18, the compounds considerably differing in chemical structure, etc. can be regarded as compounds which are inadequately supported by the description.

Therefore, the compounds considerably differing in chemical structure, etc. cannot be judged as to whether they have relevance to the prior art (in particular, as to whether they have inventiveness over the prior art, for which their effects should be taken into account).

An international search report was made with respect to the following, which involve the compounds specifically disclosed in the description and a medicine containing any of these as an active ingredient, among the subject matters of claims 1 to 18.

"Compounds in which R¹ is halogeno, nitro, or optionally substituted aryl; ring Q is a heterocyclic aromatic ring selected among optionally substituted benzene, pyridine, furan, thiophene, oxazole, and thiazole; R² is hydrogen; Z is CH or nitrogen; R³ is 3-cyano; R⁴ is hydrogen; and R⁵ is hydroxyalkoxy located in the 4-position or a group represented by -NR⁶N⁷ (R⁶ and R⁷ form, in cooperation with the adjacent nitrogen atom, an optionally substituted cyclic amine optionally containing in the ring a heteroatom selected among oxygen, sulfur, and nitrogen); and a medicine containing the same as an active ingredient."

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet(1)

Therefore, this international application does not comply with the requirement of unity of invention in the meaning of Rules 13.2 and 13.3 of the Regulations under the PCT.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C255/60, C07D211/46, 401/12, 403/12, 307/68, 405/12, 405/14, 407/12, 409/12, 413/12, 491/113, A61K31/167, 31/277, 31/341, 31/445, 31/4523, 31/4525, 31/4535, 31/454, 31/496, 31/5377, A61P11/02, 11/06, 17/00, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C255/60, C07D211/46, 401/12, 403/12, 307/68, 405/12, 405/14, 407/12, 409/12, 413/12, 491/113, A61K31/167, 31/277, 31/341, 31/445, 31/4523, 31/4525, 31/4535, 31/454, 31/496, 31/5377, A61P11/02, 11/06, 17/00, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN (CA, REGISTRY)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/96327 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 200 1. 12. 20 中間体11-14、16-20、22、実施例1-15、17-26 (ファミリーなし)	1, 2, 6, 8, 9
X	WO 00/55120 A1 (ASTRAZENECA AB) 2000. 0 9. 21 実施例4、5 & EP 1163212 A1	1, 6, 8-10, 12-15
X	WO 97/10207 A1 (杏林製薬株式会社) 1997. 0 3. 20 実施例56 & JP 9-77742 A	1, 2, 8, 9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.10.02

国際調査報告の発送日

29.10.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之



4H

9165

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/47558 A1 (吉富製薬株式会社) 2000. 08. 17 全文 & EP 1176140 A1	1-18
A	WO 99/51580 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 1999. 10. 14 & JP 2002-510679 A & EP 1068187 A1	1-18

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-6, 8-18 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
請求の範囲 1-6, 8-18 の化合物等には、明細書により十分な裏付けがなされていないものが包含されているため、関連ある先行技術を特定することができない。
(最後の頁に続く)
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

化学構造「5員窒素含有複素環-CO-N-ベンゼン環」を有しIL-4の産生を阻害する化合物はすでに知られており、請求の範囲1等の一般式(I)により表される各化合物(各選択枝)に共通する化学構造「複素環-CO-N-6員環」は、特別な技術的特徴(請求の範囲に記載された各発明が全体として先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴)ではないから、請求の範囲1等の各化合物(各選択枝)の間には、特別な技術的特徴を含む技術的な関係がない。
したがって、この国際出願はPCT規則13.2及び13.3に規定する発明の単一性の要件を満たしていない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第 I 欄 2. の続き)

請求の範囲 1-6、8-18 に関連する化合物には、明細書に具体的に開示がなくかつ明細書に具体的に開示された化合物（実施例 1-29）と化学構造、大きさ、官能基等が大きく異なる化合物（例えば、 R^1 が置換基を有するヘテロアリアルアルキルであり、Qがピリジンであり、置換基 R^5 が1位に存在する化合物等。以下単に「化学構造等が大きく異なる化合物」という）が包含される。

しかしながら、Th2細胞のIL-4の産生を阻害するには、化合物が細胞膜受容体あるいは細胞膜と相互作用・透過し、さらにIL-4の産生系に関与する細胞内受容体、酵素その他の因子と相互作用するものである必要があるが、受容体等と相互作用できる化合物は特定の化学構造、大きさ、官能基、親水性・疎水性等を有するものに限られるのが通常であることからすると、この化学構造等が大きく異なる化合物が実施例2の化合物と同様にIL-4産生阻害能を有するとは考えられない。

したがって、請求の範囲1-6、8-18に関連する化合物のうち、化学構造等が大きく異なる化合物は、明細書により十分な裏付けがなされていないものであるといえる。

それゆえ、化学構造等が大きく異なる化合物と先行技術との関連（とりわけ効果の参酌が必要となる先行技術に対する進歩性）を判断することができない。

国際調査報告は、請求項1-18に係る発明のうち、明細書に具体的に開示された化合物を包含する以下の化合物とそれを有効成分とする医薬に関する発明について作成した。

「 R^1 がハロゲン、ニトロ、置換基を有していてもよいアリアルであり、環Qが置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジン、フラン、チオフェン、オキサゾール及びチアゾールから選ばれる複素芳香環であり、 R^2 が水素であり、ZがCHまたはNであり、 R^3 が3-シアノであり、 R^4 が水素であり、 R^5 が4位に存在するヒドロキシアルコキシまたは基- NR^6R^7

（ R^6 及び R^7 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよくかつ環内に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を含有していてもよい環状アミンを形成する）である化合物、及びそれを有効成分とする医薬」